

(43)公表日 平成15年1月14日(2003.1.14)

テート・ト (参考)

4 C 0 7 6

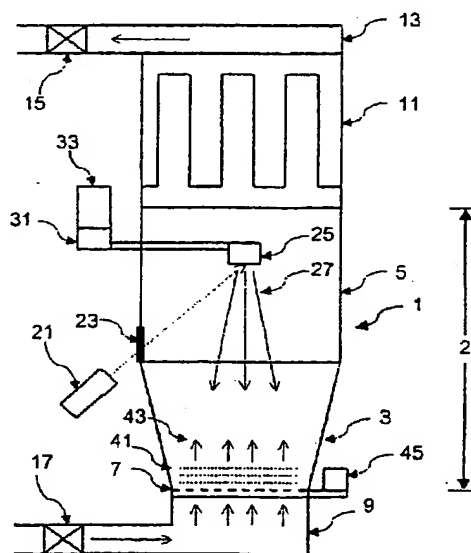
審查請求 未請求 予備審查請求 有 (全 78 頁)

(71)出願人 ナノスフィア、インコーポレーテッド
NANOSPHERE, INC.
アメリカ合衆国フロリダ州、アラチュア、
リサーチ、ドライブ、12085、スウィート、
エヌ。
(72)発明者 ジェイムズ、ディー、タルトン
アメリカ合衆国フロリダ州、ゲインズビ
ル、エヌ、ダブリュ、トウエンティーフ
ースト、テラス、4101
(74)代理人 弁理士 吉武 賢次 (外4名)
Fターム(参考) 4C076 AA61 AA67 AA94 FF21 FF31
GG17 GG21

(54)【発明の名称】 粒子の被覆方法およびその方法により製造した粒子

(57) 【要約】

ターゲット材料およびコア材料を用意すること、ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成すること、および該融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することによる、約10トル以上の圧力で行われるコア材料の被覆方法。大気圧で、空気流動化を使用し、ナノメートル～複数のナノメートル厚被覆で粒子を被覆する方法も提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項1】**

ターゲット材料およびコア材料を用意し、
前記ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成し、および

前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆することを含んでなり、

約10トル以上の圧力で行われてなる、コア材料を被覆する方法。

【請求項2】

前記融除が、約20トル以上の圧力で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記融除が、約760トルの圧力で行われる、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記コア材料の平均直径が約 $0.5\mu\text{m}$ ～約 1mm である、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆することにより、コア材料上に厚さ約 1000nm 未満のターゲット材料被覆が形成される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記コア材料上の前記被覆の厚さが約 100nm 未満である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記コア材料上の前記被覆の厚さが約 10nm 未満である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆することにより、平均直径が約 1mm 未満である被覆された粒子が形成される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記被覆された粒子の平均直径が約100 μ m未満である、請求項8に記載の方法

。

【請求項10】

前記被覆された粒子の平均直径が約10 μ m未満である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記ターゲット材料が、生物分解性重合体、生物相容性重合体、多糖、およびタンパク質の少なくとも1種を含んでなる、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記融除が、高エネルギー供給源を使用して達成される、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記高エネルギー供給源が、イオンレーザー、ダイオード列レーザー、およびパルスエキシマーレーザーから選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

流動化を利用してコア材料を融除された粒子状材料と混合することにより、前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆する、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記流動化が空気流動化により行われる、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記コア材料が、人間または動物用の医薬、農薬、除草剤、殺真菌剤、化粧品、塗料または顔料、および不活性粒子の少なくとも1種を含んでなる、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記コア材料が、少なくとも1種の人間または動物用の医薬を含んでなる、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

コア材料上へのターゲット材料の前記被覆により、連続的な被覆が形成される、請求項5に記載の方法。

【請求項19】

コア材料上へのターゲット材料の前記被覆により、不連続的な被覆が形成される、請求項5に記載の方法。

【請求項20】

請求項1に記載の方法により形成された被覆された粒子。

【請求項21】

ターゲット材料およびコア材料を用意し、
前記ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成し、および

前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆することを含んでなり、

空気流動化を使用して前記コア材料を流動化させるものである、粒子を約100nm未満の被覆厚に被覆する方法。

【請求項22】

ターゲット材料およびコア材料を用意し、
前記ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成し、および

前記融除された粒子状ターゲット材料で前記コア材料を被覆することを含んでなり、

約760トルの圧力で行われてなり、かつ、空気流動化を使用して前記コア材料を流動化させるものである、コア材料を被覆する方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の背景****A. 関連出願**

本願は、35 U. S. C. § 119により、米国暫定特許出願第60/137,733号、1999年6月7日提出、および第60/138,006号、1999年6月7日提出、に対して優先権を主張する。上記の各出願の内容全体をここに参考として含める。

【0002】**B. 発明の分野**

本発明は、粒子の被覆方法、およびその方法により製造した粒子に関する。より詳しくは、本発明は、生物分解性または生物相容性がある材料、例えば重合体、で被覆した薬剤粒子または薬剤放出粒子に関する。この被覆は、粒子の表面特性、粒子の溶解速度、または粒子の拡散および／または活性成分放出の速度を変えることを包含する、多くの特性を粒子に与えることができる。より詳しくは、本発明は、水や溶剤を使用しない技術により塗布される被覆材料、好ましくは有機重合体状被覆材料、の超微細層で被覆された粒子状組成物の製造方法を提供する。特に好ましい製法は蒸着法、例えばパルスレーザー融除(pulsed laser ablation)、である。ここに開示する方法には多くの優位性があるが、特に有利なのは、選択された粒子状薬剤の表面上にある被覆の厚さおよび均一性の両方を制御できることである。

【0003】**C. 関連技術の説明**

薬剤を長期間にわたって放出する医薬処方物は、医薬品工業に大変革をもたらしている。放出を持続する、変える、制御する、引き延ばす、または遅延させるか、否かで、概念は同じであり、以前には複数回の投与を必要としたものを1回で投与することにある（「徐放性」は、放出機構のこの一般的な区分を説明するためにここで使用する）。望まれるのは、有効濃度の薬剤を適切な期間与えることである。

【0004】

その様な処方物には幾つかの優位性がある。例えば、低濃度の薬剤を体内に長期間有することにより、治療寛容度が狭い薬剤に対する毒性の発生頻度が低くなり、全体的な効果も改善されることが多い。また、投与上の規制が少なくなれば、患者の同意も得易くなる、というのは、患者は、1日2回、3回、さらには4回も投与を受けるより、1日1回の投与の方をはるかに好むからである。これは、経口投与する薬剤にも、注射、吸入する、経皮または粘膜を経由して投与する薬剤にも当てはまる。

【0005】

伝統的に、徐放性は、薬剤粒子または顆粒上に被覆材料を配置することにより達成される。そのため、被覆された顆粒を含む錠剤、カプセル、キャプレット(caplet)、ピル、その他の処方物が提供されている。所望の薬剤放出特性に応じて、薬剤コアを、単一の、または複数の被覆層で覆うか、あるいは被覆材料の中に薬剤を実際に分散させることができる。可能性は無数にあり、処方物の詳細は所望の薬剤放出特性に応じて選択する。その様な処方物の概観は、ここにその内容全体を参考として含める Modern Pharmaceutics、第2版、Gilbert S. BankerおよびChristopher T Rhodes編集、に開示されている。

【0006】

経口および他の徐放機構は、多くが溶剤系粒子状またはマトリックス型機構に基づいている。これらの機構は、コア薬剤粒子および／または賦形剤顆粒と、重合体、例えばセルロース、ポリアクリレート、分解性ポリエステル、等の噴霧被覆または機械的混合を使用し、活性薬剤物質の放出速度を調整する。さらに、伝統的なマトリックス機構はゲル形成賦形剤、例えばポリビニルアルコール(PVA)、ポリエチレンオキシド(またはポリエチレングリコール、PEG)、セルロース、等を含むことができ、これらの賦形剤は、放出後にゲル層を形成し、このゲル層が、マトリックスを通る薬剤の拡散により薬剤を長時間にわたって放出する。これらの機構の難点は、処方物を実験室から商業規模の製造に多段階的にスケールアップするのに時間がかかり、困難であり、特殊な装置および高価な溶剤を必要とすることが多いことである。さらに、公知の機構は、重合体濃度が比

較的高く、被覆が厚い処方物を製造し、同一の放出プロファイルで再現性良く製造されない傾向がある。

【0007】

従って、これらの制限が無く、薬剤放出性および効能特性が優れた医薬処方物を製造するのに有用な、被覆された薬剤粒子を製造するための改良された方法が必要とされている。

【0008】

発明の概要

A. 発明の特徴および優位性

本発明は、薬学的特性を改良するために被覆された粒子、特に被覆された薬剤粒子、の製造に使用する新規な被覆方法を提供することにより、先行技術におけるこれらの、および他の固有の欠点を解決する。一般的に、ここに開示する方法は、被覆物質または材料が全体的に一様に粒子状材料の表面に接着し、被覆された粒子状材料の特定用途に応じて連続的または不連続的な被覆を形成する様に、1層以上の個別の被覆物質または材料で粒子状材料を被覆する手段を提供する。

【0009】

本発明は、本発明の方法を使用して被覆を施し、被覆された薬剤の薬理学的プロファイルを大幅に強化することにより、(1)凝集特性、(2)流動特性、および(3)薬剤の放出速度を改良する。

【0010】

他の優位性には、製造の際の流動特性、および処方物の安定性、例えば貯蔵寿命、が改良されることも含まれる。

【0011】

ここに開示する製法により被覆した薬剤は、最小限度の加工を必要とするだけで、高いカプセル収容効率(>99%薬剤)を有することを示している。本製法は、現在の被覆技術に対して、下記のような幾つかの優位性も有する。

【0012】

1. 本方法は、改良時間(すなわち、最初から最後まで粒子を被覆するのにどれくらい長くかかるか)が分のオーダーである迅速な製法である。

【0013】

2. 粒子状材料上に被覆を形成するのに様々な材料を使用することができるので、生物学的相容性が確認されている材料から皮膜を形成することができる。

【0014】

3. 製薬工業では重要な条件である無菌環境中で行なわれる乾式の無溶剤技術でよい。

【0015】

4. 粒子状材料の表面上にある接着性および静電荷に影響を及ぼす被覆を施すことにより、粒子の凝集／接着を最少に抑えることができる。

【0016】

5. 粒子表面上に被覆を施してマイクロカプセルを形成することにより、(a) 重合体を通る薬剤の拡散、(b) 生物分解性重合体被覆が分解して薬剤粒子から離れ、それによってコア薬剤が放出されることから、薬剤の放出速度を調整することができる。

【0017】

6. 真空中ではなく、通常の大気圧でレーザー融除を行うことができるので、工程中に室およびポンプを包含する真空機構の必要性が無くなり、連続製造ラインが可能になる。この優位性は、製造時間を著しく改善し、それによって製造コストおよびスケールアップの難点が少なくなる。

【0018】

B. 発明の概要

本発明は、ターゲット材料およびコア材料を用意すること、ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成すること、および融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することを含んでなり、約10トル以上の圧力で行われるコア材料の被覆方法を提供する。融除は、約20トル以上の、約760トルを包含する圧力で行うことができる。

【0019】

コア材料は平均直径が約0.5 μm ～約1mmでよい。融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することにより、コア材料上に厚さ約1000nm

未滴のターゲット材料被覆を形成することができる。コア材料上の被覆は厚さが約100nm未満、または約10nm未満でよい。

【0020】

融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することにより、平均直径が約1mm未満、約100 μ m未満、あるいは約10 μ m未満である被覆された粒子を形成することができる。好ましくは、ターゲット材料には、少なくとも1種の生物分解性重合体、生物相容性重合体、多糖、および／またはタンパク質が挙げられる。

【0021】

融除は、高エネルギー供給源（レーザーでよい）を使用して達成することができる。レーザーには、イオンレーザー、ダイオード列レーザー、およびパルスエキシマーレーザーが挙げられるが、これらに限定するものではない。好ましい実施態様では、流動化を利用してコア材料を融除された粒子状材料と混合することにより、融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆する。流動化は空気流動化により達成することができる。

【0022】

コア材料には、人間または動物用の医薬、農薬、除草剤、殺真菌剤、化粧品、塗料または顔料、および／または不活性粒子が挙げられる。好ましくは、コア材料は、少なくとも1種の人間または動物用の医薬を包含する。コア材料上にターゲット材料を被覆することにより、連続的な被覆または不連続的な被覆を形成することができる。

【0023】

別の実施態様では、本発明は、ターゲット材料およびコア材料を用意すること、ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成すること、および融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することを含んでなり、空気流動化を使用してコア材料を流動化させる、粒子を約100nm未満の被覆厚に被覆する方法を包含する。

【0024】

別の実施態様では、本発明は、ターゲット材料およびコア材料を用意すること

、ターゲット材料を融除し、融除された粒子状ターゲット材料を形成すること、および融除された粒子状ターゲット材料でコア材料を被覆することを含んでなり、約760トルの圧力でおこない、空気流動化を使用してコア材料を流動化させる、コア材料を被覆する方法を包含する。

【0025】

本発明は、これらの方法により製造した、被覆した粒子も提供する。

【0026】

図面は、本明細書の一部を形成し、本発明の特定の態様をさらに立証するために包含される。本発明は、ここに記載する特定の実施態様の詳細な説明と組み合わせて、これらの図面の一つ以上を参照することにより、より深く理解できる。

【0027】

(発明の詳細な説明)

本発明は、粒子状材料の被覆方法、およびその方法により製造された粒子に関する。本発明により被覆すべき粒子は、薄い被覆が望ましい粒子である。そのような粒子（コア）には、人間または動物用の薬剤または医薬品、化粧品、農薬、除草剤、殺真菌剤、塗料および顔料、並びに薄い被覆が望ましい不活性粒子が挙げられるが、これらに限定するものではない。無論、本発明は、不活性粒子に活性材料の薄い層を施すことにも適用される。その例には、生物学的に活性な被覆を有するナノ粒子(nanoparticles)、例えば抗原、核酸、タンパク質、あるいは医薬品も挙げられよう。可能性および組合せは無数にある。

【0028】

本発明は、生物分解性または生物相容性物質でよい材料（生物分解性または生物相容性重合体を包含する）で被覆された、薬剤または薬剤放出材料の形態にある粒子状材料に関する。被覆により、粒子の表面特性、粒子の溶解速度、あるいは粒子の、活性成分の拡散および／または放出速度の修正を包含する、多くの特性が粒子状材料に与えられる。より詳しくは本発明は、好ましくは水や溶剤を使用しない技術により施された被覆材料、好ましくは有機重合体状被覆材料、の超微細層で被覆された粒子状材料組成物の製造方法を提供する。特に好ましい製法はパルスレーザー融除を使用する蒸着製法である。ここに開示する方法には多く

の優位性があるが、特に有利なのは、選択された粒子状薬剤の表面上にある被覆の厚さおよび均一性の両方を制御できることである。

【0029】

A. 被覆された薬剤粒子の製造方法

本発明の方法は一般的には、ターゲット粒子状材料の表面上への重合体被覆の物理的蒸着（PVD）が関与する。PVDを達成する技術は、この分野で良く知られており、ターゲット材料の熱的蒸発、スパッタリング、およびレーザー融除の様な方法により被覆粒子状材料のフラックスを形成し、次いでそのフラックスをコア粒子状材料と接触させ、コア上に被覆を形成させる。最も好ましい方法はレーザー融除である。蒸気の量または堆積の長さに応じて、被覆粒子の数およびコア粒子状材料上に形成される被覆層の厚さを変化させ、特定被覆工程の特別な目的を達成することができる。非常に低い圧力下で粒子を被覆するためのレーザー融除は、ここにその内容全体を参考として含める国際特許第W000/28969号明細書に記載されている。

【0030】

本明細書全体を通して、用語「コア材料」、「コア粒子」、および「コア粒子状材料」は、用語「被覆材料」、「被覆粒子」、および「被覆粒子状材料」と同様に互換的に使用される。これらの互換可能な用語は、ここで使用する同じ意味を有するものとする。

【0031】

本発明では、PLDまたはパルスレーザー融除は、得られる被覆された薬剤の医薬的特性を改良する、原子～ナノメートルのオーダーの厚さを有する被覆を備えた超微細、微細、および顆粒状薬剤粒子／粒子状材料の製造に使用される。本被覆方法は、薬剤自体の活性を無くす、損なう、または変化させる様な条件にコア薬剤粒子自体をさらすことがないので、特に好ましい。PLDを使用することにより、被覆材料自体の熱的分解または変性も最少に抑えられ、堆積工程の際に常温および大気圧に維持することができるコア薬剤粒子上に被覆材料を堆積させることができる。

【0032】

堆積工程の物理的パラメータ（バックグラウンドガスおよび圧力および被覆露出時間を包含する）を調整することにより、当業者は初めて超微細粒子状被覆を含んでなる様々な粒子状薬剤を製造することができる。特に、本方法により、分子状被覆の程度、および薬剤粒子の表面上に形成される被覆層の厚さ、の両方を制御することができる。レーザー融除工程の程度およびレーザー融除された被覆材料に対する被覆材料の露出を調整することにより、比較的厚い被覆層および比較的薄い被覆層の両方を製造することができる。

【0033】

適正なエネルギー密度を選択することにより、被覆用のターゲット材料が、ターゲット材料特性の大部分を保持している房状形態で融除する。一般的に、エネルギー密度(Fluence)が増加すると、融除物質はより原子的な性格を有し、本来の材料の特徴に似ていない原子から構成される。

【0034】

コア粒子の表面上に被覆を最適に堆積させるために、流動化または攪拌機構を使用し、被覆工程の際にコア粒子を攪拌し、得られる被覆されたコア粒子の凝集剤を阻止すると共に、コア粒子上への被覆厚の程度を調整することができる。その様な機構では、ターゲット粒子を空気またはガスまたは他の流体の流れにさらし、蒸着工程の際に粒子を攪拌するか、または物理的な攪拌を行うことができる。用途によっては、機械的攪拌および空気流動化の両方を使用し、意図する結果を達成する必要がある。本方法により、被覆後に実質的に、またはほとんど凝集していない個々の被覆された粒子をより効果的に製造することができる。

【0035】

被覆工程をほぼ大気圧で操作することにより、連続製造が可能になる。本発明の方法は、被覆用の各バッチに真空を作用させる必要が無く、大気圧の近くで操作されるので、連続処理が可能である。例えば、被覆されていない粒子を流動床被覆室に搬送し、本方法を使用して大気圧で被覆する。被覆されていない粒子だけを被覆室の中に取り上げるには、連続流動化機構、例えばガス流、で十分である。被覆が施されると、粒子は重くなり、ガス流の外に落下し、室の外に搬出される。あるいは、循環ガス流（サイクロン）を作用させ、分離と粒子被覆の両方

を連続様式で行うことができる。本方法は、より多くの被覆されていない粒子を搬入し、被覆された粒子を搬出する様に続行される。ヘリウムの様なガスを室中に一定して流し、比較的不活性の雰囲気を維持する。濾過およびスクラッピングの後、ガスは循環使用することができる。好ましいガスはヘリウム、アルゴン、窒素、等である。あるいは、所望により、より反応性の高いガスを包含する、または単独で使用することもできる。

【0036】

本発明は、被覆室の圧力が大気圧に近くなる様に操作するが、圧力は約10トル～約2500トル、あるいはこの間のどの様な圧力でもよい。好ましくは、被覆室内の圧力は約20または30または40または50トルを超え、より好ましくは約100または500トルを超え、最も好ましくは約700トルを超える。好ましくは、被覆室内の圧力は約1000未満、より好ましくは約900未満、最も好ましくは約820未満である。最も好ましい実施態様では、被覆室内の圧力は約760トル、つまり大気圧である。

【0037】

被覆工程に使用する材料は、エネルギー供給源により融除された時に極めて小さい個別の粒子（典型的には平均直径で約1～約1000ナノメートルのオーダーの大きさを有する被覆粒子が好ましい）の蒸気を含んでなる材料が好ましい。無論、本願で考察する粒子は、球形である必要はなく、不規則形状でよい。従って、直径とは、粒子が不規則でもよいことを考慮して、「同等の直径」または「幾何学的に同等の直径」を包含するものとする。この測定は光散乱測定により、例えばCoulter Counter (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA)を使用して行うことができる。不規則形状の粒子を測定する技術は、ここにその内容全体を参考として含めるSmall Particle Statisticsに記載されている。

【0038】

被覆された薬剤粒子の製造に使用される堆積材料は、無機または有機材料を含んでなることができ、重合体、タンパク質、糖、脂質、並びに生物活性セラミックス、陰イオン系、陽イオン系、または双生イオン系重合体または脂質、および抗体または抗原が挙げられるが、これらに限定するものではない。好ましい実施態

様では、有機重合体は、レーザー融除および医薬化合物の表面上への堆積に使用する様に選択する。被覆材料として特に好ましい物質は、有機化合物、例えばPLA、PGA、PLGA、および関連する生物分解性重合体、およびそれらの官能化された誘導体、である。

【0039】

被覆として施される材料は、粒子コア中の活性化合物の放出速度または細胞吸収を変化させるように作用する。その様な徐放性被覆は、一般的に拡散または溶解調節機構により作用する。

【0040】

被覆は、薬剤粒子の物理的安定性を改良し、例えばその破碎または破壊に対する耐性を改良する様にも作用する。被覆は、湿分バリアーとして作用し、急速に分解する薬剤の貯蔵寿命を改良することもできる。医薬品粒子を乾燥被覆することができるので、貯蔵寿命を改良するための被覆に本発明を使用するのが特に有利である。そのため、湿分または溶剤（例えばタンパク質）に対して敏感であり、従って、被覆が困難である医薬処方物の被覆に特に応用できる。本発明は、その様な問題を解決する。さらに、本発明の被覆の品質、すなわち非多孔質にできること、は独特であり、敏感な化合物を被覆する上でもう一つの優位性を与える。

【0041】

本発明の独特な態様は、その、極めて非多孔質である被覆を製造する能力である。溶剤を使用する被覆技術は、乾燥の際に溶剤が蒸発して被覆に微細孔を残すので、多孔質の被覆を製造する。被覆の際に細孔が形成されるので、適切に密封するためには、より多くの被覆が必要になる。従って、溶剤を使用する技術を使用する場合、より厚い被覆が必要になる。反対に本発明は、少なくとも部分的に、被覆が一体化されているために、極めて薄い被覆が可能であり、ナノメートルのオーダーの粒子から被覆するために、被覆がほとんど完全に非多孔質であるにも関わらず、相対的な厚さは10～50nmのオーダーにある。

【0042】

被覆は、医薬品粒子の薬理学または薬力学でも直接的な役割を果たすことがで

様では、有機重合体は、レーザー融除および医薬化合物の表面上への堆積に使用する様を選択する。被覆材料として特に好ましい物質は、有機化合物、例えばPLA、PGA、PLGA、および関連する生物分解性重合体、およびそれらの官能化された誘導体、である。

【0039】

被覆として施される材料は、粒子コア中の活性化合物の放出速度または細胞吸収を変化させるように作用する。その様な徐放性被覆は、一般的に拡散または溶解調節機構により作用する。

【0040】

被覆は、薬剤粒子の物理的安定性を改良し、例えばその破碎または破壊に対する耐性を改良する様にも作用する。被覆は、湿分バリアーとして作用し、急速に分解する薬剤の貯蔵寿命を改良することもできる。医薬品粒子を乾燥被覆することができるので、貯蔵寿命を改良するための被覆に本発明を使用するのが特に有利である。そのため、湿分または溶剤（例えばタンパク質）に対して敏感であり、従って、被覆が困難である医薬処方物の被覆に特に応用できる。本発明は、その様な問題を解決する。さらに、本発明の被覆の品質、すなわち非多孔質にできること、は独特であり、敏感な化合物を被覆する上でもう一つの優位性を与える。

【0041】

本発明の独特な態様は、その、極めて非多孔質である被覆を製造する能力である。溶剤を使用する被覆技術は、乾燥の際に溶剤が蒸発して被覆に微細孔を残すので、多孔質の被覆を製造する。被覆の際に細孔が形成されるので、適切に密封するためには、より多くの被覆が必要になる。従って、溶剤を使用する技術を使用する場合、より厚い被覆が必要になる。反対に本発明は、少なくとも部分的に、被覆が一体化されているために、極めて薄い被覆が可能であり、ナノメートルのオーダーの粒子から被覆するために、被覆がほとんど完全に非多孔質であるにも関わらず、相対的な厚さは10～50nmのオーダーにある。

【0042】

被覆は、医薬品粒子の薬理学または薬力学でも直接的な役割を果たすことがで

きる。例えば被覆により、粒子と組織または細胞との間の相互作用を調節し、特定の型の細胞または組織を標的にする、あるいは細胞の吸収を改良する、または免疫応答を刺激することさえできる。本発明の方法は、植物または動物の粒子攻撃トランスフェクションを目的として核酸を不活性粒子に被覆することにも使用できる（「遺伝子銃」における使用）。可能性はここに挙げるには多過ぎる。つまり、本発明は公知のあらゆる被覆粒子用途およびここに初めて記載する用途に対して、粒子の被覆を改良する方法を提供する。

【0043】

ここに開示するレーザー融除装置および方法を使用し、これらの材料を、好ましい粒子径および層厚で、薬剤粒子の表面上に容易に堆積させることができる。この方法により、直径約0.1 μm ～約1 mmのオーダーのコア粒子径上にナノメートルサイズの1個以上の被覆層（それぞれ約1 nm～約1000 nmのオーダーの）を堆積させることができる。被覆された薬剤粒子の平均サイズは、直径約0.1 μm ～数ミリメートルである。無論、被覆された粒子のサイズは、使用者のニーズによって異なり、小さな被覆粒子は、例えば分子生物学的用途に使用し、大きな被覆粒子は、例えば医薬品処方物に使用することができる。

【0044】

本製法で被覆すべきコア粒子材料は、好ましくはガスで、および／または機械的に流動化し、堆積中の被覆の一様性を改良する。堆積させる際の条件を制御することにより、被覆厚、粒子径、および密着性を変化させることができる。

【0045】

本被覆方法は、パルス状のエキシマーレーザーから急速に熱的に蒸発させ、粒子上を固体材料で被覆する。この方法により、被覆材料は一般的に約1～5重量％であり、被覆時間は1時間未満であり、溶剤を乾燥させる必要がない。本方法は、凝集性および流動性、安定性、細胞の吸収および相互作用を改良することから、薬剤の放出速度を制御することを含めて、非常に様々な医薬品用途を有する。

【0046】

生物分解性または生物相容性の重合体で、調整された厚さに、および調整され

た被覆の一様性で被覆された整薬剤粒子または薬剤放出粒子は、ここに記載する装置および方法により製造することができる。薬剤粒子の被覆厚はナノメートルの厚さまで制御することができ、部分的に、または完全にカプセル収容することができる。

【0047】

大きさが原子の尺度～数ナノメートルである個別の分離した被覆粒子が比較的一様に分散した、連続的または不連続的な被覆を施した、大きさが例えば直径数ナノメートル～数ミリメートルでよいコア粒子状材料を提供する。被覆粒子は蒸着製法により、好ましくはレーザー融除により製造されるが、そこでは、被覆材料から構成されたターゲット、例えば固体材料ターゲット、凍結液体マトリックスターゲット、等、にパルス状のレーザー光線が、ターゲットから個々の粒子を放出するのに十分な条件下で一般的に直角の融除フラックスで当てられる。パルス状レーザー融除は、融除された物質の化学量が維持される多元素堆積に特に適している。このことは、有機被覆材料、例えば重合体、または他の中間的な物質、例えば抗原、を使用する場合に重要である (Agarwal, 1998)。レーザー融除の際、コア粒子状材料を、すべてのコア粒子間に比較的連続した運動がある様に、攪拌または流動化するとよい。被覆の程度は、レーザーパラメータ、エネルギー密度およびパルス数、および処理時間を加減することにより制御する。

【0048】

被覆された薬剤粒子および医薬品は、一様な被覆で製造することができる。その様な被覆により、被覆が分解するまで、あるいは非分解性の被覆では薬剤が被覆を通して拡散するまで、薬剤の拡散および溶解を遅延させることができる。一様な被覆は、好ましくない環境から薬剤を保護することにも使用できる。被覆は、表面積に影響することにより、放出速度を制御することができる。被覆は、処理工程、例えば圧縮された錠剤の研削、の際に、応力が薬剤粒子自体を壊す前に分離する弱い界面を与えることにより、薬剤粒子の大きさも保護することができる。被覆は、流動特性も改良することができるが、これは製造の際、または薬剤放出機構の効率を測定する際に非常に重要である。

【0049】

B. 粒子を被覆する装置

本発明の装置は、一般的に、ターゲット材料および粒子状基材を配置する被覆室を包含する。外部蒸発または除去供給源（EORS）、例えばパルス化されたエキシマーレーザー、は窓、好ましくは石英、を通して室中に入り、マトリックスターゲット（MT）と相互作用する。別の実施態様では、蒸発または除去供給源は内部、すなわちマトリックスおよび粒子と同じ室中、にある。

【0050】

ターゲット材料のナノメートルの薄さの層がレーザーパルスからエネルギーを吸収し、表面が急速に加熱され、融除された、原子～マイクロメートルサイズの粒子雲(plume)の形態でターゲットから膨脹する。次いで、粒子雲は流動化されたコア粒子の上に付着する。

【0051】

ターゲットのある区域が入射するエネルギー、例えばエキシマーレーザー（193～308 nmのUVエキシマーレーザー、255～1064 nmのNd-Yagレーザー、等）を吸収する。入射レーザーの吸収深度は、生物相容性ターゲットの構造によって異なり、典型的には吸収深度は10～100ナノメートルである。この急速な（ナノ秒間）吸収およびそれに続くレーザーパルスによるターゲット表面の加熱により、生物相容性ターゲットから重合体を脱着させるエネルギーが得られる。ナノ秒間の時間で加熱されたターゲットの変化により、ターゲットのマトリックスが表面から融除され、例えばナノメートルサイズの房、分子、分子鎖、重合体、および／または脂質断片の緻密な粒子雲になる（重合体のレーザー融除の説明に関しては、ここに参考として含めるOgale, 1994参照）。次いで、ナノメートルサイズの房、分子、分子鎖、重合体、および脂質断片、および粒子雲は、流動化されたコア粒子の上に付着する（流動化の説明に関しては、ここに参考として含めるKodasおよびHampden-Smith, 1999参照）。

【0052】

MTは好ましくは、表面相互作用を変化させる、生物相容性または生物分解性の被覆材料および／または中間領域の分子のマトリックスを包含する。MTに使用する生物相容性被覆材料には、重合体、タンパク質、糖、脂質、および／また

は他の生物学的に活性な、または不活性な材料が挙げられる。表面相互作用を変化させるナノ官能性分子には、生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体および脂質、抗体、または抗原が挙げられる。あるいは、固体、液体、またはゲルの形態にあるMTは、コア粒子から比較的急速に蒸発する溶剤中に分散させることができる。コア粒子は、薬学的に関連する粒子、例えば活性薬剤、薬学的に不活性な賦形剤粒子、または他の予め形成された粒子状混合物、でよい。

【0053】

コア粒子、または粒子状材料は、好ましくは被覆室内で流動化させ、被覆の一様性を改良する。流動化は、好ましくは空気／ガス流により達成される。すなわち、コア粒子またはコア粒子状または、コアを流動化させる空気またはガスの流路中に配置し、それらの混合および被覆室雰囲気への露出を強化する。流動化は、機械的混合によっても達成できるが、空気／ガス流動化が好ましい。空気／ガス／機械的流動化のハイブリッド機構も好ましい。

【0054】

EORS（例えばレーザー）および被覆室を分離することにより、被覆構造および厚さを変化させるための寛容度を大きくすることができる。また、適切なEORSを選択することにより、多くの異なった材料または粒子上に被覆を施すのに本製法を使用することができる。被覆の組成は、レーザー処理パラメータ、例えば入射エネルギー密度（ J/cm^2 ）、レーザー反復頻度、流動化ガス圧力、流動化ガス分子量、ターゲットと基材の間隔、およびマトリックスタargetットおよび成分の光学的吸収率、によって大きく左右される。

【0055】

図1は、本発明の一実施態様を示す。図1の装置はトップコーティング装置1である。トップコーティング装置1は、円錐形部分3に接続された円筒状部分5から形成された被覆室2を包含する。図1の実施態様は円筒状被覆室を示しているが、使用者または製造業者のニーズに応じて他の形状、例えば正方形、長方形、または多角形、も選択することができる。

【0056】

円錐形部分3はそのテーパ末端でガス透過性の多孔質板7、および板7に隣接するガス分配装置9に接続されている。円筒状部分5の反対側の末端には、円筒状ハウジングを備えたフィルター11が取り付けられている。排気ダクト13はガスを、フィルター機構15、送風機（図には示していない）、温度制御装置17を通してガス分配装置9に循環させてから、室中に再び導入する。室ガスの循環、濾過、および温度制御は、本発明の好ましい態様である。

【0057】

トップコーティング装置1は、窓23を通し、中央室2の中のマトリックスターゲット(MT)25に角度約45度で上に向けられている外部蒸発または除去供給源(EORS)21を包含する。窓23は、光学的に透明な材料、好ましくは石英、から形成されている。粒子雲27は、MT25から下方に、MT25の下の流動化された粒子41に向けられる。粒子雲27は 接触する粒子41上を被覆する。

【0058】

外部制御装置31および容器33は、MT25に原料供給するか、またはMT25を回転させるのに使用され、回転モーター制御および／または原料供給管を包含することができる。容器33は、MT25用の材料を凍結させる冷却器も包含することができる。

【0059】

粒子41は、制御された温度で渦巻き層として流動化され、MT25から来る溶剤は被覆工程の際に同時に乾燥される。機械的振動装置45をガス流動化と併用し、粒子の凝集を阻止し、低いガス流量(regime)で流動化させることができる。

【0060】

図2は、本発明の別の実施態様、ボトムコーティング装置101、を示す。装置101は、円錐形部分103に接続された円筒状部分105から形成された被覆室102を包含する。円錐形部分103はそのテーパ末端でガス透過性の多孔質板107、および板107に隣接するガス分配装置109に接続されている。円筒状部分105の反対側の末端には、円筒状ハウジングを備えたフィルター

111が取り付けられている。排気ダクト113はガスを、フィルター機構115、送風機（図には示していない）、温度制御装置117を通してガス分配装置109に循環させてから、室中に再び導入する。

【0061】

被覆室102の外側には、窓123を通し、被覆室102の中のMT125に角度約45度で下方に向けられているEORS121がある。エーロゾルの粒子雲127は、MT25から上方に、MT25の上の流動化された粒子141に向けられ、露出された粒子41の表面を部分的に被覆する。

【0062】

外部制御装置131および容器133は、MT125に原料供給するか、またはMT125を回転させるのに使用され、回転モーター制御および／または原料供給菅を包含することができる。容器133は、MT125用の材料を凍結させる冷却器も包含することができる。

【0063】

粒子141は、制御された温度で渦巻き層として流動化され、MT125から来る溶剤は被覆工程の際に同時に乾燥される。機械的振動装置145をガス流動化と併用し、粒子の凝集を阻止し、低いガス流量で流動化させることができる。

【0064】

好ましい実施態様では、図1および2に示す様に、被覆された製品の製造にレーザー融除と呼ばれるPVD技術を使用する。所望により、他のPVD技術、例えば熱蒸発またはスパッタリング、を使用して、ホスト表面上に付着させるための融除物質のフラックスを形成することもできる。本方法の実施に使用する典型的なレーザーは、作動UV波長248nmのLambda Physik model 1248パルスエキシマーガスレーザーである。この代わりに他の多くの好適なレーザー、例えば255～1064で作動するNd:YAGレーザー、等を使用することができる。レーザー光線は、一般的にターゲットの表面に対して直角方向の粒子フラックスを形成する。

【0065】

レーザー波長は、融除すべき材料の性質に応じて選択する。高吸収率および低

反射率が、融除工程により材料を効率的に除去するために考慮するファクターである。吸収率は、材料の種類およびレーザー波長、および場合によりレーザー光線の強度によって異なる。典型的には、表面温度が増加するにつれて、材料の吸収率も増加する。従って、レーザー波長は、融除する材料の種類および特性に応じて選択する。

【0066】

さらに、スペクトルの青および紫外領域にある波長では、吸収率が増加し、反射率が減少する。そのため、すべての波長を使用できるが、350 nm未満の波長を使用することにより、材料をより効率的に除去することができる。

【0067】

レーザー機構およびPLD室は分離した方が好ましいので、本製法は様々な実験パラメータに対して大きな寛容度を与える。適切なレーザーを選択することにより、本製法は粒子上に多くの様々な材料の被覆を形成することができる。被覆の組成はレーザー処理パラメータ、例えば入射エネルギー密度 (J/cm^2)、レーザー反復頻度、ターゲットと基材の間隔、およびターゲットの光学的吸収率、によって異なる。

【0068】

ほとんどの場合、室はレーザーから分離される。しかし、248~1056 nmで作動する固体レーザーのような小型のレーザーを使用する場合、レーザーを室側に取り付けることもできる。被覆の付着に影響する具体的な条件には、(i)レーザー効果の制御、(ii)レーザースポットサイズの調整、(iii)ガス組成および流量の調整、(iv)パルス速度の調整、および(v)パルスの数および光の波長が挙げられる。様々な材料で異なっているこれらのパラメータのそれぞれを制御することにより、薬剤粒子上の被覆の一体性、微小構造、位相幾何学、構造、厚さおよび密着性を変化させることができる。

【0069】

C. 被覆された粒子組成物

ここに記載する被覆技術およびそこから得られる組成物は、人間および獣医学用の薬学的組成物、生物工学用途、除草剤、または農薬を包含する（ただし、こ

れらに限定するものではない) 様々な組成物に応用することができる。薬学的組成物には、生物学的に活性なペプチド、タンパク質、および核酸を包含する有機および無機活性化合物が挙げられる。本発明の薬学的組成物は、呼吸管を通る吸入により、並びに経口的に、非経口的に、または経皮的に投与することができる。埋込または他の徐放性処方物の実施態様では、その様な組成物を身体の中に手で配置することができる。さらに、薬剤が特定の組織に運ばれる様に、部位特異的物质を粒子表面に加えることができる。その様な組成物の投与方法はこの分野で良く知られており、例えばここにその内容全体を参考として含める Modern Pharmaceuticals、第2版、Gilbert S. BankerおよびChristopher T Rhodes編集、に開示されている。

【0070】

一実施態様では、本発明の薄い被覆を備えた経口薬剤を処方する。その様な被覆が有利である代表的な医薬品には、徐放性の、または標的に向けて放出する処方物、味の隠蔽、あるいは錠剤形成またはカプセル充填の前の粒子表面変性に使われる薬剤が挙げられる。

【0071】

別の実施態様では、肺用の乾燥粉末処方物を本発明の薄い被覆で製造する。使用できる代表的な肺用薬剤には、グルココルチコイドおよび他の局所的喘息薬、並びに経口吸収性が低い、全身投与する薬剤および生物活性ペプチドおよびタンパク質、例えばインスリン、が挙げられる。本方法により、高いカプセル収容効率が得られ、被覆の際に薬剤粒子に対する損傷が低減し、呼吸量を減少させる様な厚さの被覆は形成しない。

【0072】

使用できる局所的な薬剤には、局所的な抗生物質、殺真菌剤、および消炎剤が挙げられる。使用可能な非経口薬は、徐放性または局所的放出用に、あるいは単にタンパク質粉末の水和作用を低減させ、貯蔵寿命を改善するために現在使用されている多くの懸濁液および製剤を包含する。

【0073】

代表的な実施態様では、パルスレーザー融除製法により被覆材料を薬剤粒子の

表面上に付着させることができるが、その際、コア薬剤粒子上に堆積する個々の粒子状被覆材料は大きさが、平均直径約1または2 nm～約40または50 nmである。より好ましくは、被覆を構成する粒子は、大きさが平均直径約3または4 nm～約20または30 nmである。別の実施態様では、被覆を構成する粒子は、大きさが平均直径約5または6 nm～約10または15 nmである。被覆製法の特定のパラメータを変化させることにより、僅かに大きい、または小さい平均直径を有する粒子から構成される被覆を得ることができる。

【0074】

その様な層は、薬剤粒子の表面全体にわたって厚さが連続的である必要は無く、事実、特定の実施態様では、特別な薬理学的に好ましい特性を有する被覆薬剤粒子を達成するために、薬剤粒子の表面上に被覆粒子をかなり不連続的に堆積させるのがより望ましい場合もある。場合により、薬剤粒子の表面全体にわたって厚さがほとんど完全に不連続である被覆を与えるのが望ましいこともある。

【0075】

同様に、特定の用途では、2種類以上の材料の混合物で薬剤粒子を被覆するのが好ましい場合もある。その様な被覆混合物は、複数の被覆材料のそれぞれを同時に融除し、薬剤粒子の表面に付着させるか、あるいは、より好ましくは被覆すべき薬剤粒子の表面上に2種類以上の被覆材料を交互に、または順次施していくこともできる。本方法の、複数の被覆材料層を製造できる能力は、適時に、調整しながら、または持続的に放出する処方物を製造する場合に特に好ましい。被覆材料のその様な組合せは、得られる被覆薬剤粒子に特別な薬理学的に望ましい特性を与えることができる。その様な組合せは、不活性被覆材料の組合せ、あるいは被覆材料と薬理学的に活性な化合物の組合せ、あるいは複数の不活性材料および複数の薬剤、または標的を狙うための部位特異的な物質も包含することができる。これらの組合せは、使用者の選択、および化合物の相容性によってのみ制約される。

【0076】

コア粒子サイズの選択、被覆材料、被覆材料粒子サイズ、および被覆層の全体的な厚さおよび連続／不連続性の選択は、無論、特定の用途毎に異なる。当業者

は、その様なパラメータを調節し、特定の望ましい物理的または薬理学的な特性を有する被覆薬剤粒子を製造することができる。これらのパラメータの選択は、被覆すべき特定の化合物、および／またはホスト粒子に施すべき特定の被覆によって異なることが多い。同様に、ホスト粒子の製造は、レーザー融除工程の際に施すべき被覆の特定の厚さによって変えることができる。場合により、ホスト薬剤粒子の表面上に被覆材料を堆積させる前、または後に、特定のコア粒子材料を乾燥させ、研削し、粉末化し、あるいは特定の一樣な粒子径またはコンシステンシーに下げることが必要になることもある。さらに、分離および被覆を連続的様式で行い、凝集を少なくし、ターゲットサイズに達した後は粒子径を除去することができる（サイクロン）。どちらの実施態様でも、医薬分野の当業者には良く知られている方法を使用し、被覆した、または被覆していない薬剤粒子の研削を容易に行うことができる。例えば、機械的せん断または研削加工を使用して粒子を特定の平均粒子径に縮小することができる。同様に、篩がけの様な方法を使用し、特定試料中の粒子径の一樣性を向上させることができる。

【0077】

所望により、研削やサイズ調整の必要が無い場合もあり、事実、被覆すべき薬剤をそれらの本来の、市販されている状態で、ここに記載するレーザー融除製法にかけられる場合もある。その上、状況によっては、得られる被覆された材料がその望ましい特性のすべてまたは大部分を有している限り、特定の被覆粒子径または被覆厚を確保することが、あるいは薬剤粒子の表面上に被覆材料の実質的に連続的な層を作ることさえ必要ない場合もある。

【0078】

上記の様に、コア粒子の表面上に堆積した被覆材料の総厚は、約1 nm～約1000ナノメートルの平均厚さを有することができる。特定の実施態様では、被覆粒子が薬剤粒子の表面上に1個以上の層を形成し、各層が約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、または約30 nmの厚さを有する。他の実施態様では、僅かにより厚い被覆層が望ましく、これらの場合、平均厚さが約31、約32、

約33、約34、約35、約36、約37、約38、約39、約40、約41、約42、約43、約44、約45、約46、約47、約48、約49、約50、約51、約52、約53、約54、約55、約56、約57、約58、約59、または約60nmである層が、医薬品分野で使用する特定薬剤粒子の被覆に有用である。同様に、僅かにより厚い被覆層が望ましい場合、平均厚さが約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約225、約250、約275、約300、約400、約450、約500、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、またはさらに約1000nmである層が、特定の薬学的に望ましい特性を有する被覆された薬剤粒子を達成するのに使用する特定薬剤粒子の被覆に望ましい場合がある。無論、所望により、操作パラメータを変えることにより、より厚い、またはより薄い層も製造できる。

【0079】

ここに記載する様に、被覆すべきコア薬剤粒子の大きさは、平均直径が約0.1 μ m～約1000マイクロメートルでよい。ある種の実施態様では、ホスト薬剤粒子は、典型的には平均粒子直径で約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、または約20 μ mの平均サイズを有する。ある種の薬剤では、平均粒子直径が僅かにより大きくてもよい。本方法を使用してこれらの粒子を被覆することもできる。これらの場合、薬剤粒子は直径で約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約220、約240、約260、約280、約300、約350、約400、約450、またはさらに約500 μ mの平均粒子サイズを有することができる。開示する方法を使用して上記サイズのそれぞれにおける中間サイズも製造することができ、その様な中間サイズも本発明の範囲内に入る。

【0080】

本発明の被覆された薬剤粒子は、平均粒子直径で約0.1 μ m平均直径から約2~3mmの被覆された粒子でよい。ある種の実施態様では、得られる最終的な被覆された薬剤粒子は、典型的には平均粒子直径が約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、または約20 μ mである。ある種の薬剤では、被覆された薬剤粒子の平均直径が僅かにより大きくてもよく、平均直径で約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約120、約140、約160、約180、約200、約220、約240、約260、約280、約300、約350、約400、約450、またはさらに約500 μ mの平均サイズを有することができ、直径が約0.75、約1.0、約1.25、約1.5、約1.75、約2.0、さらには約2.5mmまで大きくてもよい。いずれの場合も、開示する方法を使用して上記サイズ範囲のそれぞれにおけるすべての中間サイズも製造することができ、その様な中間サイズも本発明の範囲内に入る。

【0081】

最終的な被覆された粒子の好ましいサイズは用途によって異なる。様々な用途に一般的に好ましいサイズを以下に記載する。

【0082】

D. 被覆された薬剤粒子を含んでなる医薬処方物

本発明は、1種以上のここに開示する被覆された薬剤粒子組成物の、特定の疾病または医学的状态を治療するために単独で、または1種以上の他の薬剤との組合せで細胞または動物に投与するための、薬学的に許容できる溶液における処方物にも関連する。

【0083】

ここに開示する被覆された薬剤粒子組成物は、他の薬剤、例えばタンパク質またはポリペプチドまたは各種の薬学的に活性な薬剤、との組合せで投与することができる。組成物が、ここに開示する被覆された薬剤粒子組成物の少なくとも1

種を含んでなる限り、やはり含むことができる他の成分には、追加成分が目標とする細胞またはホスト組織と接触しても重大な悪影響を及ぼさなければ、事実上制限は無い。従って、開示する組成物は、特定の場合に必要とされる各種の他の薬剤と共に放出することができる。医薬処方物中に包含されるその様な二次的な組成物は、ホスト細胞または他の生物学的な供給源から精製するか、またはここに記載する様に化学的に合成することができる。処方物は、置換された、または誘導されたRNA、DNA、またはPNA組成物を含んでなることができ、変性ペプチドまたは核酸置換基誘導體、または他の被覆された、または被覆されていない薬剤でもよい。

【0084】

薬学的に許容される賦形剤およびキャリアー溶液の処方は、例えば経口、非経口、鼻内、および筋肉内投与および処方を包含する様々な治療管理で、ここに記載する粒子状組成物を使用するのに好適な投与および治療方法の開発と同様に、当業者には良く知られている。

【0085】

一般的に、本発明の薬学的に関連する粒子／粒子状材料は、 $0.1\mu\text{m} \sim 2-3\text{mm}$ の粒子を包含し、経口処方物は、主として $10\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ 以上の粒子を包含し、注入可能な粉末は $80\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ であり、吸入または鼻内投与する粉末は $1 \sim 10\mu\text{m}$ （吸入は一般的に $1 \sim 5$ 、鼻内は一般的に $1 \sim 10$ ）である。

【0086】

本発明は、吸入粉末、例えばグルココルチコイド、を包含する（ただしこれに限定しない）幾つかの特定区分の薬剤を被覆するのに特に好適であることが分かった。乾燥粉末処方物にナノオーダーの薄い被覆を施すことにより、流動特性が改良され、全体的な製品を変化させることなく、あるいは再製造を必要とせず、すでに確立している、FDA認可された処方物の徐放性が得られる。

【0087】

グルココルチコイドは、喘息、サルコイドーシス、および他の、肺炎に関連する状態、を包含する様々な肺疾患の治療に有益である。その様な状態には全身

グルココルチコイド治療が有効であるが、長期間の投与には毒性および副作用の危険がある (MutscherおよびDerendorf, 1995)。全身副作用を低減させる試みで、TAを包含する幾つかの臨床的に有効なグルココルチコイドが、エーロゾルまたは乾燥粉末として投与するのに使用されている。

【0088】

最近の研究では、3種類の異なったグルココルチコイド粉末および懸濁液をラットに気管内投与した時に有益な肺効果が達成されることが示されている (Taiton, 1999)。反対に、異なったグルココルチコイドを気管内投与したが、肺を標的として作用しないことも観察されているが、これは恐らく、親油性ステロイドの吸収が速いためであろう (Hochhaus et al., 1995)。これは、肺を標的とするには、投与からゆっくり放出され、肺に長時間滞留することが必要であることを示唆している。

【0089】

グルココルチコイド、例えばベクロメタソンジプロピオネートおよびデキサメタソン、を包含する各種薬剤の肺放出を持続させるためのリポソームの使用が提案されている (Tremblay et al., 1993、FieldingおよびAbra, 1992、Vidgren et al., 1995、Schreier et al., 1993)。しかし、リポソームは、平衡条件下で親油性のグルココルチコイド、例えばTA、を保持できる容量が中程度 (10～20%) であるが、TAは、希釈または投与した時に、非平衡条件下でリポソームマトリックスから急速に放出される (Schreier et al., 1994)。

【0090】

例が立証する様に、本発明はグルココルチコイド処方物に特に好適である。

【0091】

乾燥粉末吸入器および計量投与吸入器の様な投与装置は過去数年の間に改良されているので、肺の堆積は、従来の投与機構における10%から、最近開発された第三世代装置における40%までになる (Newman et al., 1997)。

【0092】

興味深いことに、肺を標的とするための主要ファクターの一つ、肺における平均滞留時間、は広範囲に評価されていない。肺の滞留時間は、吸入された固体 (

粉末) または別の投与機構、例えばリポソーム、からの吸入された粒子の放出速度、溶解した薬剤の、肺メンブランを横切る吸収速度および肺の上部から薬剤粒子を除去できる粘膜絨毛空隙により測定される。メンブランを横切る吸収は、親油性グルココルチコイドに対する迅速な過程であり (BurtonおよびSchanker, 1974)、従って、グルココルチコイドの溶解速度が、肺の滞留時間を制御するための主要決定要素になる。最近開発されたPD/PDモデルを使用するシミュレーションは、非常に速い放出速度を有する吸入物質では、肺から体循環中への吸収が非常に速いので、肺を標的とする現象は観察されないことを示している。放出速度(溶解速度)を下げると共に、肺および全身のレセプタ占有率の変化により示唆される様に、肺の標的化が増加する。放出速度がさらに低下すると、薬剤の大部分が粘膜絨毛空隙により除去され、飲み込んだ後は経口吸収されるので、肺の標的化が低下する。そのため、吸入されるグルココルチコイドは、大きな標的効果を示すためには、一定の溶解または放出特性を有するべきである。

【0093】

しかし、本発明は、あらゆる形態の薬学的製剤を製造するのに好適であり、その中の幾つかを以下に説明する。

【0094】

1. 経口投与

ここに開示する医薬組成物は、経口投与により動物に与えることができ、従って、これらの組成物は、不活性希釈剤で、または吸収できる食用キャリアーで処方するか、または硬質または軟質ゼラチンカプセル中に収容するか、または錠剤に圧縮するか、または食餌療法の食品と共に直線摂取することができる。

【0095】

被覆された薬剤粒子を含む化合物は、賦形剤と共に配合し、消化可能な錠剤、口内錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハー、等の形態で使用する事ができる(ここにその全文を参考として含めるMathiowitz et al., 1997、米国特許第5,641,515号、第5,580,579号、および第5,792,451号の各明細書)。錠剤、トローチ、ピル、カプセル、等は、結合剤、例えばトラガカントガム、アカシア、コーンスターチ、また

はゼラチン、賦形剤、例えばリン酸二カルシウム、崩壊剤、例えばコーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸、等、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、甘味付与剤、例えばスクロース、ラクトースまたはサッカリン、あるいは香料、例えばペパーミント、冬緑油、またはサクランボ香料、を含むことができる。投与単位形態がカプセルである場合、上記種類の材料に加えて、液体キャリアを含むことができる。他の様々な材料が被覆として、または投与単位の物理的形態を変化させるために存在することができる。例えば、錠剤、ピル、またはカプセルは、セラック、糖または両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味付与剤としてスクロース、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料および香料、例えばサクランボまたはオレンジ香料、を含むことができる。無論、あらゆる投与単位形態の製造に使用するあらゆる材料は、薬学的に純粋であり、使用する量で実質的に無毒性である必要がある。さらに、活性化合物は徐放性製剤および処方物に配合することができる。

【0096】

典型的には、これらの処方物は少なくとも約0.1%の活性化合物を含むことができるが、活性成分の百分率は、無論、変えることができ、処方物全体の重量または体積の約1または2%～約95%または98%であるのが好都合である。無論、治療上有用な各組成物中の活性化合物の量は、その化合物のすべての特定単位投与量で好適な投与量が得られる様に調整することができる。その様な薬学的処方物を製造する分野の当業者は、溶解度、生物有効性、生物学的半減期、投与経路、製品貯蔵寿命の様なファクター、並びに他の薬理学的な重要性を考慮することになり、従って、様々な投与量および治療管理が望ましい。

【0097】

あるいは、経口投与には、本発明の組成物は、口腔洗浄剤、歯磨き、口内錠剤、経口スプレー、または舌下処方物の形態で、1種以上の賦形剤を配合することができる。例えば、口腔洗浄剤は、必要量の活性成分を適切な溶剤、例えばホウ酸ナトリウム溶液 (Dobell 溶液)、中に配合して製造することができる。あるいは、活性成分を、経口溶液、例えばホウ酸ナトリウム、グリセリンおよび重炭酸

カリウムを含む溶液、中に配合するか、またはゲル、ペースト、粉末およびスラリーを包含する歯磨きの中に分散させるか、または治療上有効な量で、水、結合剤、研磨剤、香味料、発泡剤、および湿潤剤を含むことができるペースト歯磨きに添加するか、または舌下に配置するか、または口中で溶解させることができる錠剤または溶液の形態で配合することができる。

【0098】

2. 注入投与

あるいは、ここに開示する医薬組成物は、米国特許第5, 543, 158号、第5, 641, 515号、および第5, 399, 363号の各明細書（それぞれここに参考として含める）に記載されている様に、非経口的に、静脈内に、筋肉内に、あるいは腹腔内にも投与することができる。遊離塩基または薬理学的に許容される塩として活性な化合物の水溶液は、適宜、界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、と混合して製造することができる。分散液もグリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中および油中で製造することができる。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は保存剤を含み、微生物の成長を阻止する。

【0099】

注入用に好適な医薬品形態には、無菌水溶液または分散液および無菌注入溶液または分散液をその場で調製するための無菌粉末が挙げられる（ここにその全文を参考として含める米国特許第5, 466, 468号明細書）。いずれの場合も、処方物は無菌で、容易に注入できる程度に流体でなければならない。処方物は製造および貯蔵条件下で安定しており、微生物、例えば最近および真菌、の汚染作用から保護しなければならない。キャリアーは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール、等）、それらの好適な混合物、および／または植物油を含む溶剤または分散媒体でよい。例えばレシチンの様な被覆を使用することにより、分散液の場合には必要な粒子径を維持することにより、および界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。微生物の作用は、各種の殺菌剤および殺真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメ

ロサール、等、により阻止することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウム、を包含するのが好ましい。注入可能な組成物の吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン、を組成物中に使用することにより持続させることができる。

【0100】

水溶液で非経口的に投与するには、例えば、溶液は必要に応じて適宜緩衝し、液体希釈剤を先ず十分な塩水またはグルコースで等張にしなければならない。これらの特定の水溶液は静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与に特に好適である。これに関して、使用できる無菌水性媒体は、本開示に関して当業者には公知である。例えば、1投与量を1mlの等張NaCl溶液に溶解させ、皮下注入液1000mlに加えるか、または指定された注入箇所注入することができる（例えばここに参考として含めるRemington's Pharmaceutical Sciences 15th Edition, 1035~1038頁および1570~1580頁参照）。治療する患者の状態に応じて、投与量のある程度変化させる必要がある。投与の責任者は、いずれの場合も、個々の患者に対して適切な投与量を決定することになる。その上、人間に投与する場合には、製剤は、FDA Office of Biologics標準により要求される無菌性、発熱性、および一般的な安全性および純度標準に適合すべきである。

【0101】

無菌の注入溶液は、必要量の活性化合物を適切な溶剤に、上記の他の成分の幾つかと共に配合し、必要に応じて、濾過除菌を行うことにより調製する。一般的に分散液は、各種の殺菌処理した活性成分を、基本的な分散媒体および上記の成分から必要な他の成分を含む無菌媒体中に配合することにより、調製する。無菌注入溶液を製造するための無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、活性成分と所望の追加成分の粉末をそれらの予め濾過除菌した溶液から形成する真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0102】

ここに開示する方法により被覆すべき薬剤組成物は、それらの本来の形態または塩の形態で処方することができる。薬学的に許容できる塩は、酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基で形成される）を包含し、無機酸、例えば塩酸またはリン

酸、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸、等、で形成される。遊離のカルボキシル基で形成される塩は、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、または第二鉄の水酸化物、および有機塩基、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカイン、等、からも誘導することができる。処方した後、溶液は、投与処方物にあった様式で、治療に有効な量で投与する。処方物は、様々な投与形態、例えば注入溶液、薬剤放出カプセル、等で容易に投与される。

【0103】

ここで使用する「キャリアー」には、すべての溶剤、分散媒体、ビヒクル、塗料、希釈剤、殺菌剤および殺真菌剤、等張および吸収遅延剤、緩衝液、キャリアー溶液、懸濁液、コロイド、等、が挙げられる。その様な媒体および薬剤の、医薬的に活性な物質への使用はこの分野で良く知られている。通常媒体または薬剤が活性成分と非相容性である場合を除き、それらの治療組成物における使用が考えられる。補足的な活性成分も組成物に配合することができる。

【0104】

「薬学的に許容できる」とは、人間に投与した時にアレルギーまたは類似の予期せぬ反応を引き起こすことを意図しない分子状物質および組成物に関して使用する。活性成分としてタンパク質を含む水性組成物の製造は、この分野で良く知られている。典型的には、その様な組成物は、液体溶液または懸濁液として注入可能なものとして製造され、注入前の液体に入れる溶液または懸濁液に好適な固体形態も製造できる。製剤は乳化することもできる。免疫応答を誘発することが期待される免疫遺伝学的組成物、例えばワクチン、は、無論、薬学的に許容できる。

【0105】

3. 鼻内投与

鼻内スプレー、吸入、および／または他のエアロゾル投与媒体による医薬組成物の投与も考えられる。遺伝子、核酸、およびペプチド組成物を、鼻内エアロゾルスプレーにより肺に直線的投与する方法は、米国特許第5,756,353号および第5,804,212号の各明細書（それぞれここにその全文を参考とし

て含める)に記載されており、鼻内微粒子樹脂(Takenaga et al., 1998)およびリソホスファチジルグリセロール化合物(ここにその全文を参考として含める米国特許第5,725,871号明細書)を使用する薬剤の投与も医薬分野では良く知られている。同様に、ポリテトラフルオロエチレン支持体マトリックスの形態における粘膜経路薬剤投与が米国特許第5,780,045号明細書(ここにその全文を参考として含める)に記載されている。

【0106】

本発明の薬剤のエーロゾル処方物の投与は、米国特許第5,849,265号および第5,922,306号の各明細書(それぞれここにその全文を参考として含める)に記載されている様な方法を使用して達成することができる。

【0107】

本発明のエーロゾル処方物を使用する投与に特に好ましい医薬品には、呼吸器疾患、例えば喘息、等の治療に使用される抗アレルギー剤、気管支拡張剤、および消炎性ステロイドが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0108】

本発明により被覆され、エーロゾル処方物で投与できる医薬は、特定の推進薬にほとんど完全に不溶な形態で与えることができる、吸入治療に有用なすべての薬剤である。従って、適切な医薬は、例えば鎮痛剤(コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニル、モルヒネ、等)、狭心症製剤、抗アレルギー剤(クロモグリク酸塩、ケトチフェン、ネドクロミル、等)、抗感染剤(セファロスポリン、ペニシリン、リファンピシン、ストレプトマイシン、スルフォナミド、マクロライド、ペンタミジン、テトラサイクリン、等)、抗ヒスタミン剤(メタピリレン、等)、消炎剤(フルニソリド、ブデソニド、チプレダン、トリアムシノロンアセトニド、等)、鎮咳剤(ノスカピン、等)、気管支拡張剤(エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォームロテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リルニテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリン、等)、利尿剤(アミロリド、等)、コリン抑制剤(イプラトロピウム、アトロピン、オキシトロピウム、等)、ホルモン(コ

ルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニソロン、等)、キサンチン(アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネート、およびテオフィリンを包含する)、および治療タンパク質およびペプチド(例えばインスリンまたはグルカゴン)から選択することができる。

【0109】

当業者には明らかな様に、特定の状況下では、本発明の被覆された薬剤粒子は、塩(例えばアルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩)の形態で、またはエステル(例えば低級アルキルエステル)または溶媒化合物(例えば水和物)として処方し、医薬の活性および/または安定性を最適化する、および/または投与媒体または推進薬に対する医薬の溶解度を最少に抑えることができる。

【0110】

当業者には明らかな様に、本発明のエーロゾル処方物は、所望により、2種類以上の活性成分の組合せを含むことができる。(通常の推進薬系に)2種類の活性成分を含むエーロゾル組成物は、例えば呼吸器疾患、例えば喘息、の治療に公知である。従って、本発明は、本発明の方法を使用して被覆した2種類以上の粒子状医薬を含むエーロゾル処方物をさらに提供する。医薬は、ここに記載する薬剤、例えばブデソニド(BUD)、トリアムシノロンアセトニド(TA)、フルチカゾンプロピオネート(FP)、等、の好適な組合せから選択するか、または他の気管支拡張剤(エフェドリンおよびテオフィリン、フェノテロール、イプラトロピウム、イソエタリン、フェニレフリン、等を包含する)の好適な組合せも包含することができる。

【0111】

本発明の好ましいエーロゾル処方物は、有効量の重合体被覆された粒子状肺医薬およびフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボン推進薬を含んでなる。最終的なエーロゾル処方物は、処方物の総重量に対して典型的には約0.05~約10重量%の被覆された薬剤粒子、より好ましくは約0.05~約5重量%の被覆された薬剤粒子、さらに好ましくは約0.1~約3.0重量%の被覆された粒子を含むことができる。

【0112】

本発明で使用する推進薬は、米国特許第5, 922, 306号明細書に記載されている様な、すべてのフルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物でよい。

【0113】

4. 他の薬剤投与方法

上記の投与方法に加えて、下記の技術も、被覆された薬剤粒子組成物を投与する別の方法として考えられる。循環系の中に、および循環系を通して薬剤が浸透する速度および効率を高める装置として、音響泳動法(sonophoresis) (すなわち超音波) が使用され、米国特許第5, 656, 016号明細書(ここにその全文を参考として含める)に記載されている。考えられる他の薬剤投与方法は、骨内注入(米国特許第5, 779, 708号明細書)、マイクロチップ装置(米国特許第5, 797, 898号明細書)、眼球処方物(Bourlais et al., 1998)、経皮マトリックス(米国特許第5, 770, 219号および第5, 783, 208号の各明細書)およびフィードバック制御投与(米国特許第5, 697, 899号明細書)であるが、これらの各特許の全文をここに参考として含める。

【0114】

E. 被覆組成物

被覆に使用するターゲット材料は、医薬および食品工業で現在使用されているほとんどの固体、すなわちエネルギー供給源により効率的に融除できるすべての材料を包含する。これらの材料には、生物分解性および生物相容性の重合体、多糖、およびタンパク質が挙げられるが、これらに限定するものではない。好適な生物分解性重合体には、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリカーボネート、ポリヒドロキシブチレート、ポリアルキレンオキサレート、ポリ酸無水物、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリウレタン、ポリアセテート、ポリケタール、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、ポリオルトエステル、およびそれらの組合せ、並びに他のポリ乳酸重合体および共重合体、ポリオルトエステル、およびポリカプロラ

クトン、等が挙げられる。好適な生物相容性重合体には、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、およびポリビニルアルコール、等が挙げられる。好適な多糖には、デキストラン、セルロース、キサンタン、キチンおよびキトサン、等が挙げられる。好適なタンパク質には、ポリリシンおよび他のポリアミン、コラーゲン、アルブミン、等が挙げられる。被覆材料として特に有用な多くの材料が米国特許第5,702,716号明細書に記載されている。

【0115】

F. 被覆用の基材

コア粒子は被覆粒子または粒子状材料の大きさと比較して一般的に大きく、本方法は、約0.1～約1000ミクロンの大きさを有するコア粒子に非常に効果的に応用できることが分かっている。無論、コア粒子状材料、すなわちコア粒子、は直径が数ナノメートルまで小さいか、あるいは直径が数ミリメートルまで大きくてもよい。コア粒子状材料は、十分に大きな容積を有する処理容器の中に保持し、容器内で粒子が移動できる様にする。容器の上部は開放するか、または粉末が逃げない様に網で覆い、容器は流動化の際に垂直位置に保持するか、または、粒子堆積を横方向または下から行う場合には、処理容器の一部、例えば側部または底部の一部または全部、に開口部または窓を設け、コア粒子状材料を処理容器の中に保持する。

【0116】

コア粒子状材料は、いずれかの様式で攪拌または流動化させ、各ホスト粒子の表面全体を、処理容器に入って来る被覆粒子に露出させ、被覆の全体的な一様性を確保し、個々のコア粒子材料が凝集しない様にする。この流動化は、多くの同等の様式、例えば処理容器の振動、回転または移動による機械的攪拌により、容器内に攪拌装置を備えることにより、好ましくはコア粒子材料の中にガス流を通すことによる空気攪拌により、達成することができる。粒子を流動化させる機構は、この分野で良く知られており、例は、ここに参考として含める Fluidization (GraceおよびMatsen編集、Plenum Press, NY 1980)に記載されている。

【0117】

コア粒子状材料上への被覆粒子の付着または隠蔽百分率は、被覆材料のサイズ

および処理時間を調整することにより制御することができる。処理時間が長い程、より多くの被覆粒子がコア粒子状材料の表面に付着し、被覆層の隠蔽および厚さの両方が増加する。表面被覆は、1%未満から100%まで調節できる。被覆粒子のサイズは雰囲気組成により調整する。不活性ガス、例えばヘリウム、アルゴン、または窒素、等が好ましいが、反応性ガスも使用できる。反応性ガス、例えば酸素、アンモニアまたは亜酸化窒素、は、融除された粒子フラックス中の分子状物質（原子状物質ではなく）の濃度を高くし、酸化物、窒化物または類似の粒子を堆積させるのが望ましい場合に使用する。

【0118】

系の中の圧力は、一般的に大気圧、すなわち約1気圧、または約760トルである。しかし、圧力はある程度変化してもよく、約10トル位まで低くても、約2500トル位高くても、あるいはその間のいずれかの圧力でもよい。好ましくは、被覆室中の圧力は、約20、または30、または40、または50トルを超え、より好ましくは約100または500トルを超え、最も好ましくは約700トルを超える。好ましくは、被覆室中の圧力は、約1000未満、より好ましくは約900未満、最も好ましくは約820未満である。最も好ましい実施態様では、被覆室中の圧力は約760トルまたは大気圧である。これらの範囲内およびこれらの値の近くで、圧力は変化し得る。

【0119】

K. マイクロカプセル収容

マイクロカプセル収容の分野は比較的新しく、以前には溶剤蒸発技術に限られていた(Thies, 1982, Manekar et al., 1992, Conti et al., 1992)。現在、工業的に粒子に被覆を施す幾つかの異なった方法、主としてスプレー被覆技術による、がある(Gopferich et al., 1994)。噴霧乾燥により製造される、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のナノ球体中にカプセル収容されたPranlukast、ロイコトリエン抑制剤、は吸入効率が改良されているが、溶解速度には大きな差を示していない(Kawashima et al., 1998)。徐放性を得るためにミクロン厚の被覆(10~100ミクロン厚)(Glatt, 1998)を施すことの欠点は、大量の溶剤を強力な排気下で乾燥させる必要があること、および粒子径の増加によ

り吸入効率が下がることである(Zeng et al., 1995、Talton, 1995)。

【0120】

L. 諸例

下記の例により、本発明の好ましい実施態様を立証する。当業者には明らかな様に、下記の例で開示する技術は、本発明の実施で効果的に機能することが発明者により確認された技術を代表しており、従って、その実施に好ましい様式を構成すると考えられる。しかし、本開示に関して、当業者には明らかな様に、開示する特定の実施態様に多くの変形を行うことができ、それでも、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、同等の、または類似の結果が得られる。

【0121】

1. 室温で固体のマトリックスターゲット

必要とする生物相容性被覆材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）を、数Nの構成材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）と組み合わせ、コア粒子を被覆するための固体マトリックスターゲット（SMT）を形成する。構成材料の全体的な特性は、EORS製法よりも高い吸収率を反映していなければならない、それによって生物被覆材料との相互作用を低減させ、それによって悪影響なしに流動化されたコア材料に移行させる。あるいは、EORS製法との相互作用の際に上記の構成材料が化学的に変化し、コア粒子被覆製法の効率がさらに向上することもある。関与する構成材料の組成および除去率に応じて、毒性の目的で、構成成分を除去することが必要になることも、ならないこともある。

【0122】

例1

トリウムシノロンアセトニド（TA）を固体PLGAターゲットで、様々な時間、低流動化の下で被覆した。フィルムをスライドガラスの上に付着させた後、

粉末を操作し、付着したフィルム材料の特性を試験した。

【0123】

PLGAを銅TEMグリッド上に大気圧で堆積させ、Joel 200 TEMを使用してナノ粒子径および組成を観察した。結果を、大気圧で堆積したナノ粒子被膜の透過電子顕微鏡 (TEM) 画像を示す図3に示す (倍率100, 000倍)。図4は、大気圧で堆積させたナノ粒子被膜の別のTEM画像を示す (倍率100, 000倍)。

【0124】

20ナノメートル以下から球状PLGAナノ粒子が100, 000倍の倍率で観察される。粒子は、 750 mJ/cm^2 におけるレーザーから僅か5パルスで基材を横切って一様に分散された。

【0125】

上記の特性試験は、元のPLGA、HPMC、Eudragit 4135、およびSDSの特性を示す被覆製法の多様性を示している。NMRを使用する特性試験は、堆積した材料の特徴的なピークと元の材料の強い相関関係を示している (図5)。最適化した条件下でのPLGAの堆積速度も、低い圧力と比較して、大気圧近くで僅かに高い堆積速度を示している (図6)。融除されたPLGAと比較した、元のPLGAのゲル透過クロマトグラフィー (GPC) を図7に示す。TA粉末上のPLGA被覆の走査電子顕微鏡 (SEM) 分析は、元のTA粉末と比較して粒子径の増加が無いことを示しており、この製法により得られる相対的なナノメートルの薄い被覆厚が確認される (図8および9)。最後に、30分間被覆し、試験管内で12～24時間放出する粉末で、PLGA被覆したTAの徐放性プロファイルを元のTAと比較して示す (図10)。ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリエチレングリコール (PEG)、アミロペクチンデンプン、アルブミンタンパク質、およびキチンを包含する他の被覆材料も効果的に堆積している。

【0126】

例2

牛血清アルブミン (BSA) 上のPLGA被覆は、2～3時間の徐放性に効果的であった。BSA粉末を篩にかけ、75～250ミクロン画分をポリ (乳酸-

コグリコール酸) (PLGA) で30分間被覆した。20mgの被覆した、および被覆していない粉末に対する溶解を、室温で回転タンブラー上の遠心管中、等張食塩水40mlで3回行った。濾過した試料を異なった時点で12時間まで採取し、Biocinchoninic Acid (BCA) タンパク質検定を使用し、96穴プレート中およびプレートリーダーで、568nmで分析した。結果を図11に示す。

【0127】

例3

経口投与錠剤形態に使用できる別の材料は、様々なセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、である。HPMCの被覆を特性試験用に平らなスライドガラスの上に、次いでTA微粉上に30分間堆積させた。図12は、元のHPMCおよび大気圧近く(10トル)で500mJ/cm²で堆積させたHPMCのプロトンNMRスペクトルを示す。HPMCに関して、3.6ppmピークはメチルプロトンに相関し、6.0ppmの複数ピークは複数環プロトンに相関すると考えられる。

【0128】

図13は、被覆した、および被覆していないTA粉末に関する溶解試験結果を示す。被覆した処方物は、PLGA被覆で24時間に対して、HPMC被覆では2~4時間後に80%放出を示したが、さらに、Anderson Cascade Impactionにより見られる様に、流動特性が改良されていた。

【0129】

例4

経口投与錠剤形態に使用できる別の材料は、特定pHに敏感なポリ(アクリル酸)、例えばEudragit (Rhom)、である。Eudragitの無傷被覆を平らなスライドガラス上に効果的に堆積させて特性試験した。元のEudragitのプロトンNMRスペクトルを堆積したEudragitと比較して図14に示す。

【0130】

例5

溶解度および流動性を高めるために経口投与錠剤形態に使用する界面活性剤は、ナトリウムドデシルサルフェート (SDS) である。SDSの無傷被覆を

平らなスライドグラス上に効果的に堆積させて特性試験した。元のSDSのプロトンNMRスペクトルを堆積したSDSと比較して図15に示す。

【0131】

さらに、空気力学的粒子径に基づいて様々な段階上への粉末の堆積を測定するAnderson Cascade Impaction、およびSDS被覆したTA粉末を行った。図16に示す結果は、被覆していない粉末と比較して、放出された粉末がほぼ2倍に増加することを示し、肺中への流動性および堆積が高いことを示唆している。

【0132】

例6

口内制菌剤Griseofulvin(GRIS)上にPLGA被覆することにより、放出を12～24時間持続させることに成功した。大気圧、ヘリウム気流中および機械的攪拌下で、GRIS粉末をポリ(乳酸-コグリコール酸)(PLGA)で30分間被覆した。50mgの被覆していない、および被覆した粉末の溶解を、USP溶解浴(パドル、50RPM)中、pH7.4のリン酸塩緩衝液中、0.5%SDSで、37℃で行った。濾過した試料を異なった時点で24時間まで採集し、HPLCを使用して分析した。結果を図17に示す。

【0133】

例7

痛遮断注入剤ブピバカイン-HCl(BUP)上にPLGA被覆することにより、放出を2～4時間持続させるのに成功した。大気圧、ヘリウム気流中、および機械的攪拌下で、GRIS粉末をポリ(乳酸-コグリコール酸)(PLGA)で30分間被覆した。4mgの被覆した、および被覆していない粉末の溶解を、室温で回転タンブラー上の遠心管中、等張食塩水40mlで3回行った。濾過した試料を異なった時点で12時間まで採取し、Beckman UV分光計で220nmで分析した。結果を図18に示す。

【0134】

例8

PEG 20,000の固体マトリックスを使用し、細胞膜中に存在する脂質ホスファチジルコリン(PC)を平らなスライドグラス上に効果的に堆積させて特性試験し

た。A) 元のPC、B) 元のPEG400、およびC) 500 mJ/cm^2 で10分間堆積させたPEG400/PCのプロトンNMRスペクトルを図19に示す。

【0135】

2. 室温で液体のマトリックスターゲット

必要とする生物相容性被覆材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）を、数Nの構成材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）と組み合わせ、コア粒子を被覆するための液体マトリックスターゲット（LMT）を形成する。構成材料の全体的な特性は、EORS製法よりも高い吸収率を反映していなければならない、それによって生物被覆材料との相互作用を低減させ、それによって悪影響なしに流動化されたコア材料に移行させる。ターゲット材料は液体であるが、ナノ～マイクロ秒間の時間内でのEORSとの相互作用により、

1) レーザー相互作用区域（LIA）の加熱、

2) それに続く硬化および生物被覆および構成材料に対する優先吸収、

3) 生物被覆材料の蒸発およびコア粒子上への被覆

が起こる。あるいは、EORS製法との相互作用の際に上記の構成材料が化学的に変化し、コア粒子被覆工程の効率がさらに向上することもある。関与する構成材料の組成および除去率に応じて、毒性の目的で、構成成分を除去することが必要になることも、ならないこともある。

【0136】

例9

PEG400の液体マトリックスターゲットを使用し、細胞膜中に存在する脂質ホスファチジルコリン（PC）を平らなスライドガラス上に効果的に堆積させて特性試験した。A) 元のPC、B) 元のPEG400、およびC) 500 mJ

／ cm^2 で10分間堆積させたPEG400／PCのプロトンNMRスペクトルを図20に示す。

【0137】

3. 室温で固体－液体のマトリックスターゲット

必要とする生物相容性被覆材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）を、数Nの構成材料（生物活性セラミック、陰イオン系または陽イオン系重合体または脂質、抗体、または抗原、生物重合体、薬剤、タンパク質、糖、脂質、電子重合体、SMART重合体、官能性有機分子、準安定化合物および生物学的に不活性な材料）と組み合わせ、コア粒子を被覆するためのゲルマトリックスターゲット（GMT）を形成する。構成材料の全体的な特性は、EORS製法よりも高い吸収率を反映していなければならない、それによって生物被覆材料との相互作用を低減させ、それによって悪影響なしに流動化されたコア材料に移行させる。2と3の場合で識別する必要がある違いは、下記の通りである。

1) 官能性は、液体の材料、構成成分または生物被覆材料とは異なった固体材料の吸収に基づいている。

2) 上記の固体材料は、反応の際に、触媒型反応、構成成分または生物被覆材料を経由して液体溶液から析出することがある。

3) 構成材料は、EORSと関連する相互作用過程を制御する。

【0138】

ターゲット材料は固体または固体／液体複合材料でよいが、ナノ～マイクロ秒間の時間内でのEORSとの相互作用により、

1) レーザー相互作用区域（LIA）の加熱。

2) それに続く硬化および生物被覆および構成材料に対する優先吸収。液体純粋液体の場合、固体の構成材料が溶液から析出し、選択的吸収箇所、発色団、ナノ粒子または物質として作用する。

3) 生物被覆材料の蒸発およびコア粒子上への被覆

が起こる。あるいは、EORS製法との相互作用の際に上記の構成材料が化学的に変化し、コア粒子被覆工程の効率がさらに向上することもある。関与する構成材料の組成および除去率に応じて、毒性の目的で、構成成分を除去することが必要になることも、ならないこともある。

【0141】

例11

PEG400の凍結マトリックスを使用し、ホスファチジルコリン(PC)を液体N₂中で短時間凍結させ、平らなスライドガラス上に効果的に堆積させて特性試験した。A)元のPC、B)元のPEG20K、およびC)500mJ/cm²で10分間堆積させたPEG20K/PCゲルのプロトンNMRスペクトルを図22に示す。

【0142】

引用文献

下記の引用文献および上に引用した文献は、上記の本文中に記載した理由からここに参考として含める。

【0143】

AgarwalおよびPhadke, 「Laser assisted deposition of supramolecular organizes on solid surfaces」 Mat Sci Eng C, 6:13-17, 1998。

【0144】

Banker and Rhodes, Eds, Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc., New York, 1990。

【0145】

Bourlais, et al., 「Ophthalmic drug delivery systems—recent advances」, Prog Retin Eye Res. 17(1):33-58, 1998。

【0146】

BurtonおよびSchanker, 「Absorption of Corticosteroids from the rat lung」 Steroids, 23(5):617-24, 1974。

【0147】

Conti, PavanettoおよびGenta, 「Use of polyactic acid for the preparati

on of microparticulate drug delivery systems] J. Microencapsul., 9(2):153-66, 1992。

【0148】

FieldingおよびAbra, [Factors affecting the release rate of terbutaline from liposome formulations after intratracheal installation in the guinea pig] Pharm. Res., 9(2):220-23, 1992。

【0149】

Glatt, [Multi-purpose Fluid Bed Processing] Product Literature, 1998。

【0150】

Gopferich, A., Alonso, M., およびLanger, R., [Development and characterization of microencapsulated microspheres] Pharm Res, 11(11):1568-74, 1994。

【0151】

Herdan, G., Small Particle Statistics, Second Edition, Butterworths, London, 1960。

【0152】

Hochhaus, Derendorf, MoellmanおよびGonzalez-Rothi, [Pharmacokinetics/pharmacodynamics Aspects of Aerosol Therapy Using Glucocorticoids as a Model] J. Clin. Pharmacol., 37:881-92, 1997。

【0153】

Hochhaus, Gonzalez-Rothi, Lukyanov, Derendorf, SchreierおよびDalla Costa, [Assessment of Glucocorticoid lung targeting by ex-vivo receptor binding studies] Pharm. Res., 12:134-37, 1995。

【0154】

Huang, Tamada, HochhausおよびBodor, [1st Drug Optimization via Retrometabolism Conference]における[An AM1-based model for the estimation of the relative binding affinity for glucocorticoids] Amelia Island:Die Pharmazie, 1997。

【0155】

Kawashima, Serigano, Hino, YamamotoおよびTakeuchi, 「A new power design method to improve inhalation efficiency of pranlukast hydrate dry powder aerosols by surface modification with hydroxypropylmethylcellulose phthalate nanospheres」 Pharm. Res., 15(11):1748-52, 1998。

【0156】

Kodas, TおよびHampden-Smith, M., Aerosol Processing of Materials, Wiley-VCH, New York, 1999。

【0157】

Manekar, PuranikおよびJoshi, 「Microencapsulation of propranolol hydrochloride by the solvent evaporation technique」 J. Microencapsul., 9(1):63-66, 1992。

【0158】

Mathiowitz, et. Al., 「Biologically erodable microspheres as potential oral drug delivery systems」 Nature, 386(6623):410-4, 1997。

【0159】

MutschlerおよびDerendorf, 「Drug Actions」 CRC Press, Boca Raton, FL, p.286-87, 1995。

【0160】

Newman, Steed, Reader, HooperおよびZierenberg, 「Efficient delivery to the lungs of flunisolid aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer」 J. Pharm. Sci., 85:960-64, 1997。

【0161】

Ogale, S.B., 「Deposition of Polymer Thin Films by Laser Ablation」 Pulsed Laser Deposition of Thin Films, Chrisey, D.B.およびHubler, G.K., Eds. John Wiley & Sons, New York, 1994, Chapter 25。

【0162】

Schreier, Gonzalez-RhothiおよびStecenko, J. Control Release, 24:209-23, 1993。

【0163】

Schreier, Lukyanov, HochhausおよびGonzalez-Rhothi, 「Thermodynamic and kinetic aspects of the interaction of triamcinolone acetonide with liposomes」 Proceed. Inter. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 21:228-29, 1994。

【0164】

Takenaga, M., et al., 「Microparticle resins as a potential nasal drug delivery systems for insulin」 J. Controlled Release, 52(1-2):81-7, 1998。

【0165】

Talton, James D., Ph.D. Thesis, University of Florida, 1999。

【0166】

Thies, 「Microcapsules as drug delivery devices」 Crit. Rev. Biomed. Eng., 8(4):335-83, 1982。

【0167】

Tremblay, Therien, RocheleauおよびComier, Eur. J. Clin. Inv., 23:656-61, 1993。

【0168】

Vidgren, Waldrep, Arppe, Black, Rodarte, ColeおよびKnight, 「A study of ^{99m}technetium-labeled beclomethasone dipropionate dilauroylphosphatidylcholine liposome aerosol in normal volunteers」 Int. J. Pharm., 115:209-16, 1995。

【0169】

Zeng, MartinおよびMarriott, 「The Controlled Delivery of Drugs to the Lungs」 Int. J. Pharm., 124:149-64, 1995。

【0170】

ここに記載し、特許権請求するすべての組成物および方法は、本開示に関して過度の実験を行わずに製造し、実行することができる。本発明の組成物および方法を好ましい実施態様に関して説明したが、当業者には明らかな様に、本発明の

概念、精神および範囲から逸脱することなく、ここに記載する組成物、方法および工程または工程順序に様々な変形を加えることができる。より詳しくは、化学的並びに生理学的に関連する特定の薬剤をここに記載する薬剤に置き換えることができ、それでも同一の、または類似の結果が達成できる。当業者には明らかなその様な類似の置き換えおよび変形はすべて請求項に規定する本発明の精神、範囲および概念に入る。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の実施態様を図式的に示す図である。

【図2】

図2は、本発明の別の実施態様を図式的に示す図である。

【図3】

図3は、大気圧で堆積させたナノ粒子被膜のTEM画像（尺度100,000倍）を示す。

【図4】

図4は、大気圧で堆積させたナノ粒子被膜の別のTEM画像（尺度100,000倍）を示す。

【図5】

図5は、A)元のPLGA、B)大気圧およびC)大気圧近く（10トル）で、 500 mJ/cm^2 で堆積させたPLGA、の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示す。

【図6】

図6は、異なった圧力におけるPLGA堆積速度を示す。

【図7】

図7は、A)元のPLGA、分子量56,000ダルトン、およびB)大気圧で 500 mJ/cm^2 で堆積させたPLGA、分子量7,000ダルトン、のゲル透過クロマトグラフを示す。

【図8】

図8は、被覆していないTA粉末の、A)1,000倍、B)5,000倍、

C) 10,000倍、およびD) 20,000倍の倍率におけるSEM顕微鏡写真を示す。

【図9】は、PLGA被覆したTA粉末の、A) 1,000倍、B) 5,000倍、C) 10,000倍、およびD) 20,000倍の倍率におけるSEM顕微鏡写真を示す。

【図10】

図10は、pH7.4PBS(50mM、1%SDS)中、37℃における被覆していないTAとPLGA被覆したTAの溶解度を示す($n=3$)。プロファイルは、被覆していないTA粉末を(TA)(黒色の菱形)として、大気圧で500mj/cm²で30分間被覆した後の粉末を(PLGA)(黒色の四角形)として示す。

【図11】

図11は、PLGA被覆したBSA(黒色の四角形)と被覆していないBSA(黒色の菱形)の放出プロファイルを示す。

【図12】

図12は、A)元のHPMC、B)大気圧近く(10トル)で、500mj/cm²で堆積させたHPMC、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図13】

図13は、pH7.4PBS(50mM、1%SDS)中、37℃における被覆していないTAとHPMC被覆したTAの溶解度を示す($n=3$)。プロファイルは、被覆していないTA粉末を(TA)(黒色の菱形)として、500mj/cm²で10分間被覆した後の粉末を(HPMC200)(黒色の四角形)、625mj/cm²で10分間被覆した後の粉末を(HPMC250)(黒色の三角形)として示す。

【図14】

図14は、A)元のEudragit 4135、B)大気圧近く(10トル)で、500mj/cm²で堆積させたEudragit、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図15】

図15は、A)元のSDS、B)大気圧近く(10トル)で、500mj/c

m² で堆積させたSDS、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図16】

図16は、被覆していないTAとSDS被覆したTAに対するAnderson Cascade impactionプロファイルを示す。

【図17】

図17は、PLGA被覆したグリセオフルビン（GRIS）（黒色の四角形）と被覆していないGRIS（黒色の菱形）の放出プロファイルを示す。

【図18】

図18は、PLGA被覆したブピバカイン（BUP）（黒色の四角形）と被覆していないBUP（黒色の菱形）の放出プロファイルを示す。

【図19】

図19は、A) 元のPC、B) 元のPEG20K、およびC) 大気圧で堆積させたPC+PEG20K固体ターゲット、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図20】

図20は、A) 元のPC、B) 元のPEG400、およびC) 大気圧で堆積させたPC+PEG400液体ターゲット、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図21】

図21は、A) 元のPC、B) 元のPEG20K、およびC) 大気圧で堆積させたPC+PEG20Kゲルターゲット（熱混合）、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図22】

図22は、A) 元のPC、B) 元のPEG400、およびC) 大気圧で堆積させたPC+PEG400凍結液体ターゲット（熱混合）、の¹H-NMRスペクトルを示す。

【図1】

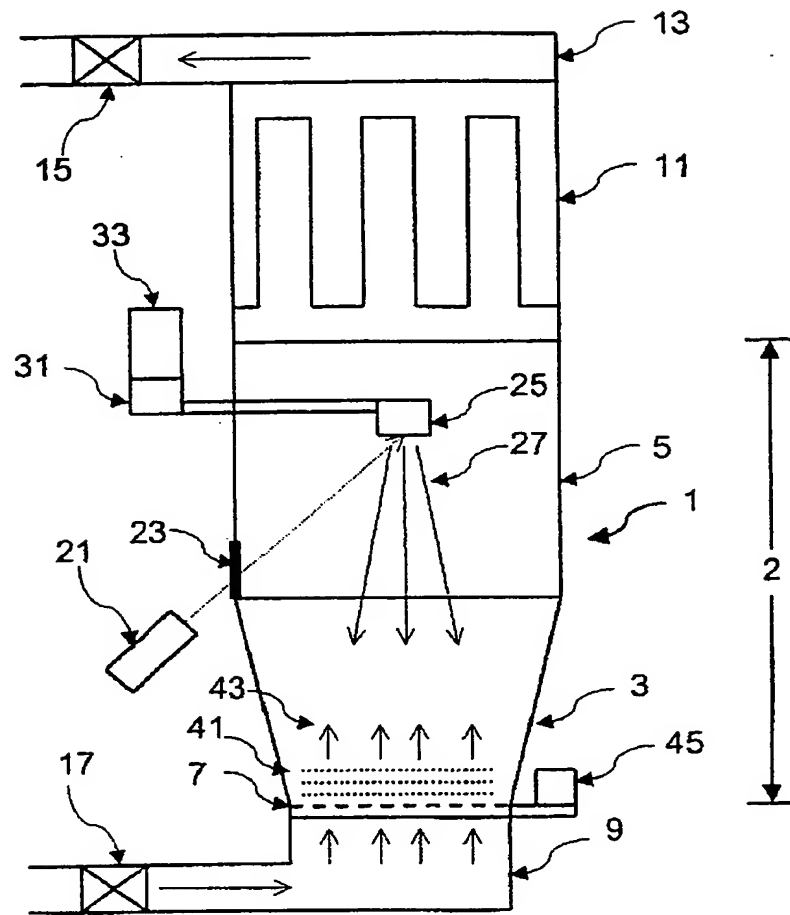


Figure 1

【図2】

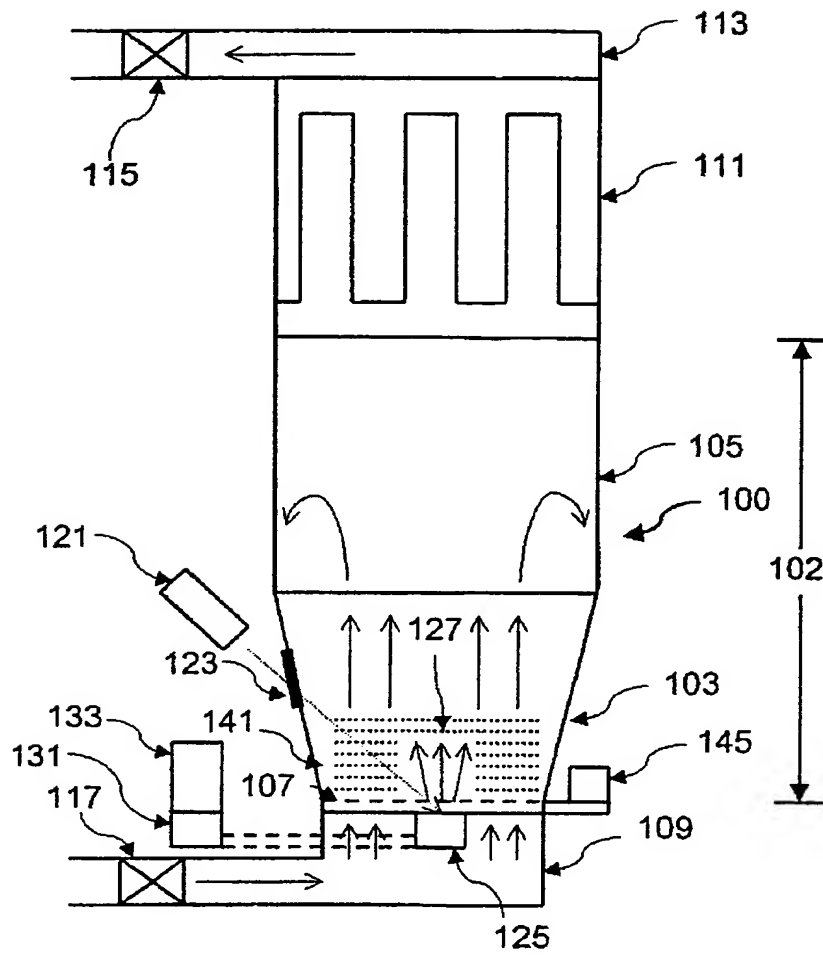
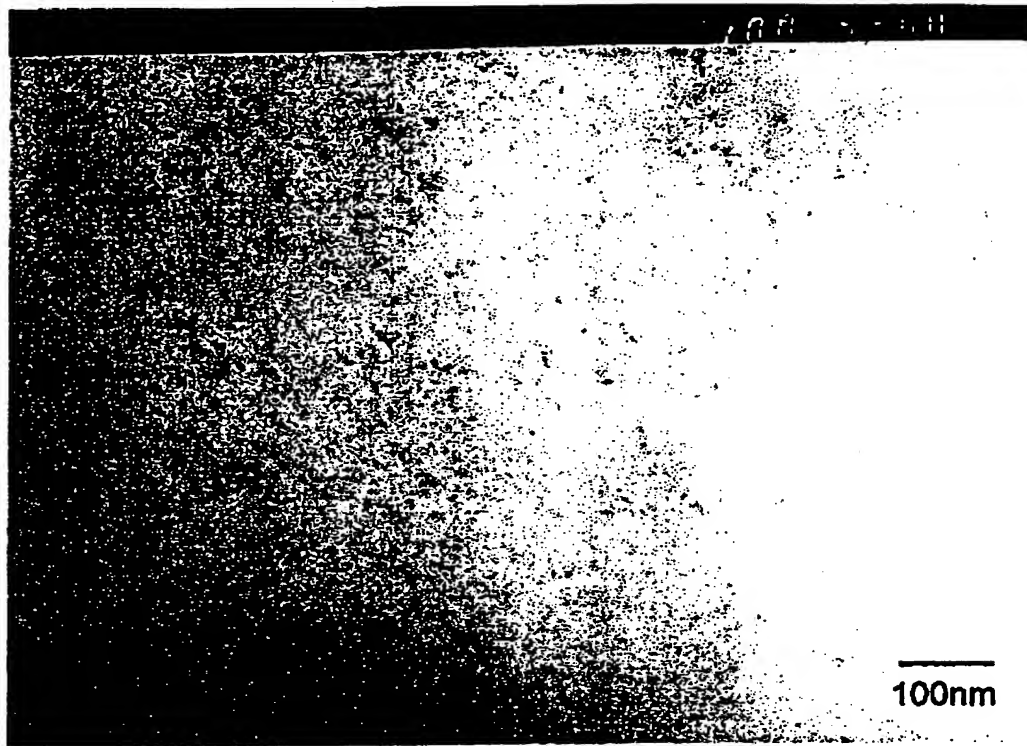


Figure 2

【図3】



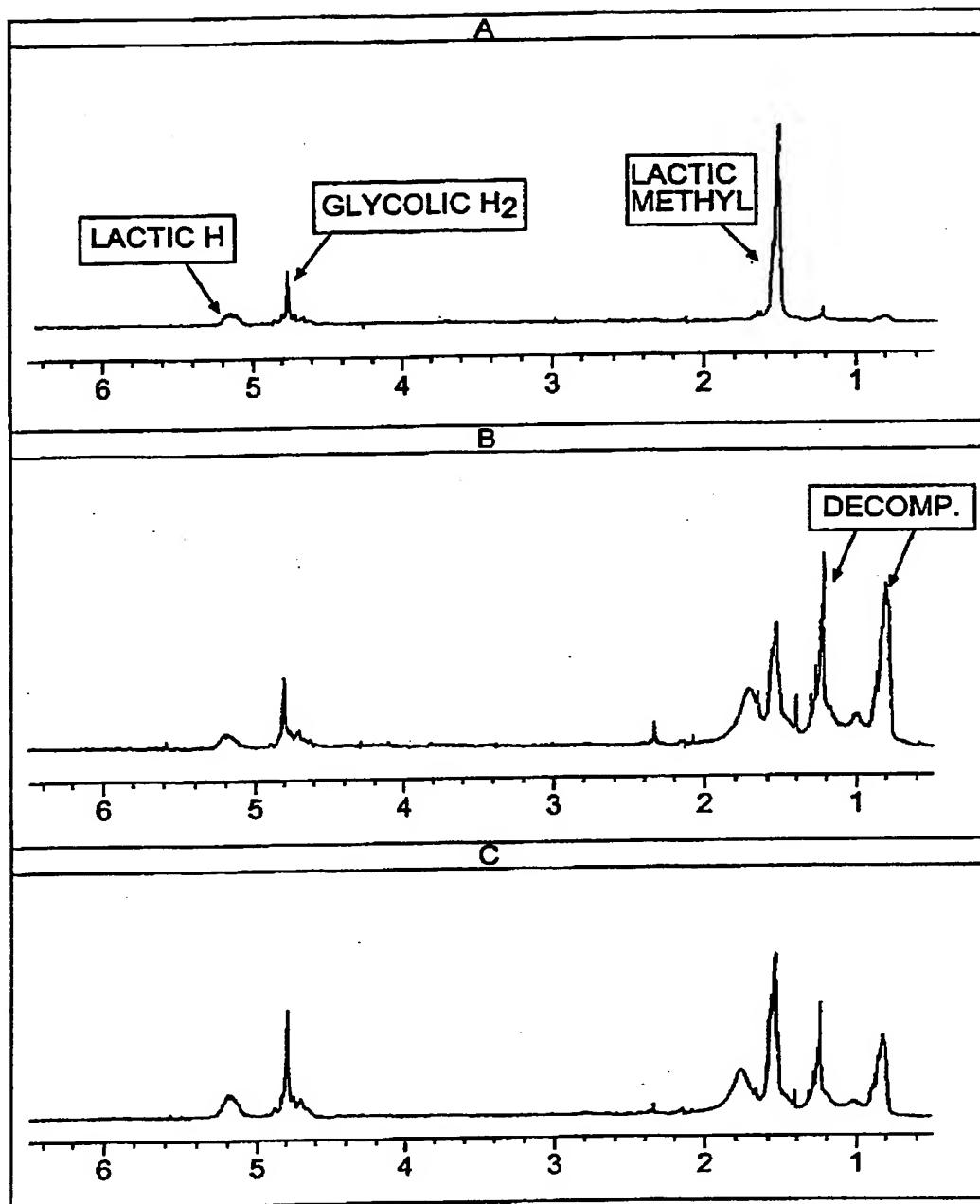
大気圧で堆積させたナノ粒子被膜のTEM画像（尺度100,000倍）

【図4】



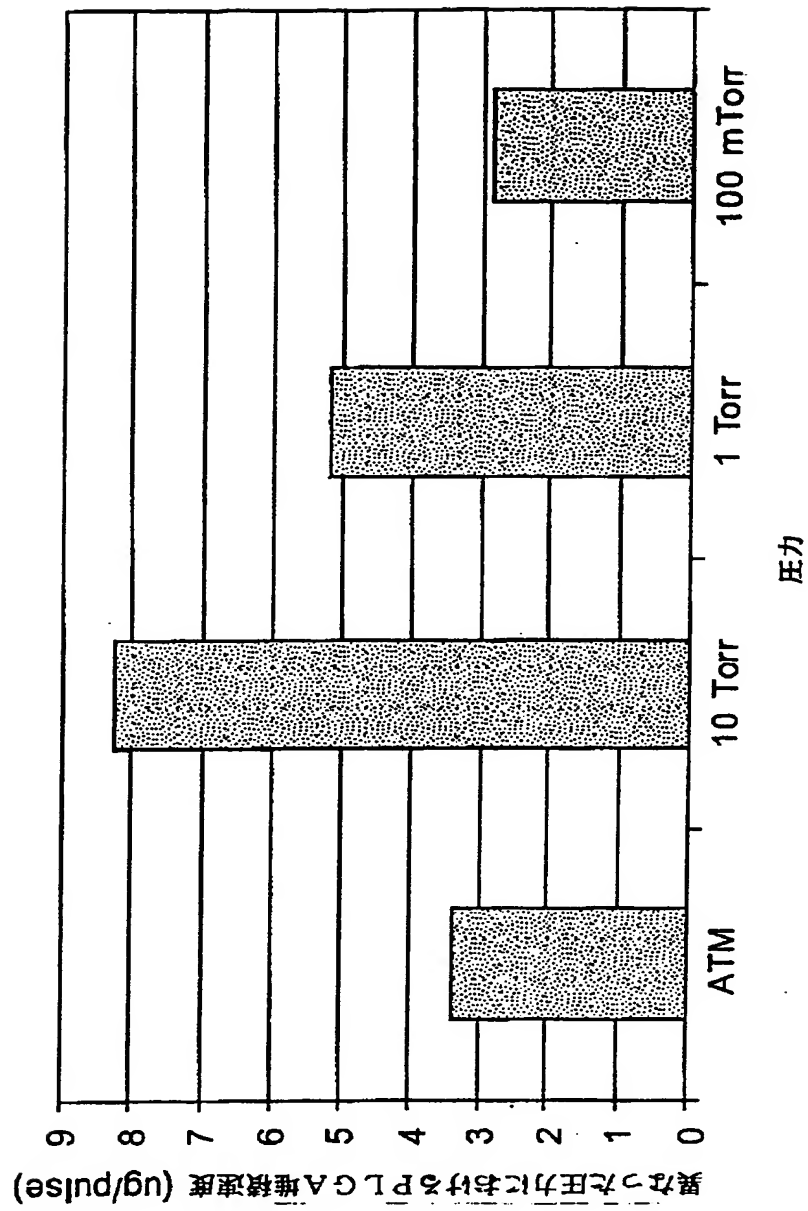
A) 元のPLGA、B) 大気圧およびC) 大気圧近く(10トル)で、200mjで堆積させたPLGA、の ^1H -NMRスペクトル

【図5】

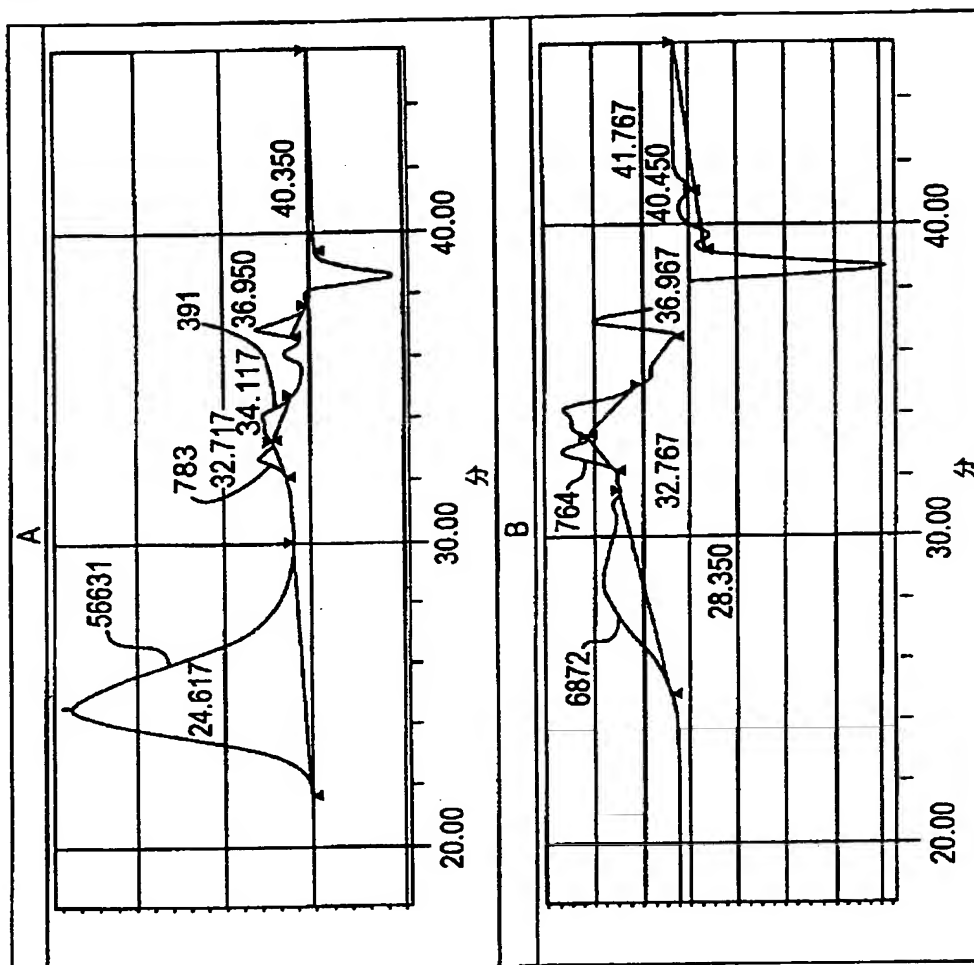


A) 元のPLGA、B) 大気圧およびC) 大気圧近く(10トル)で、 $500\text{ mJ}/\text{cm}^2$ で堆積させたPLGA、の ^1H -NMRスペクトルを示す。

【図6】

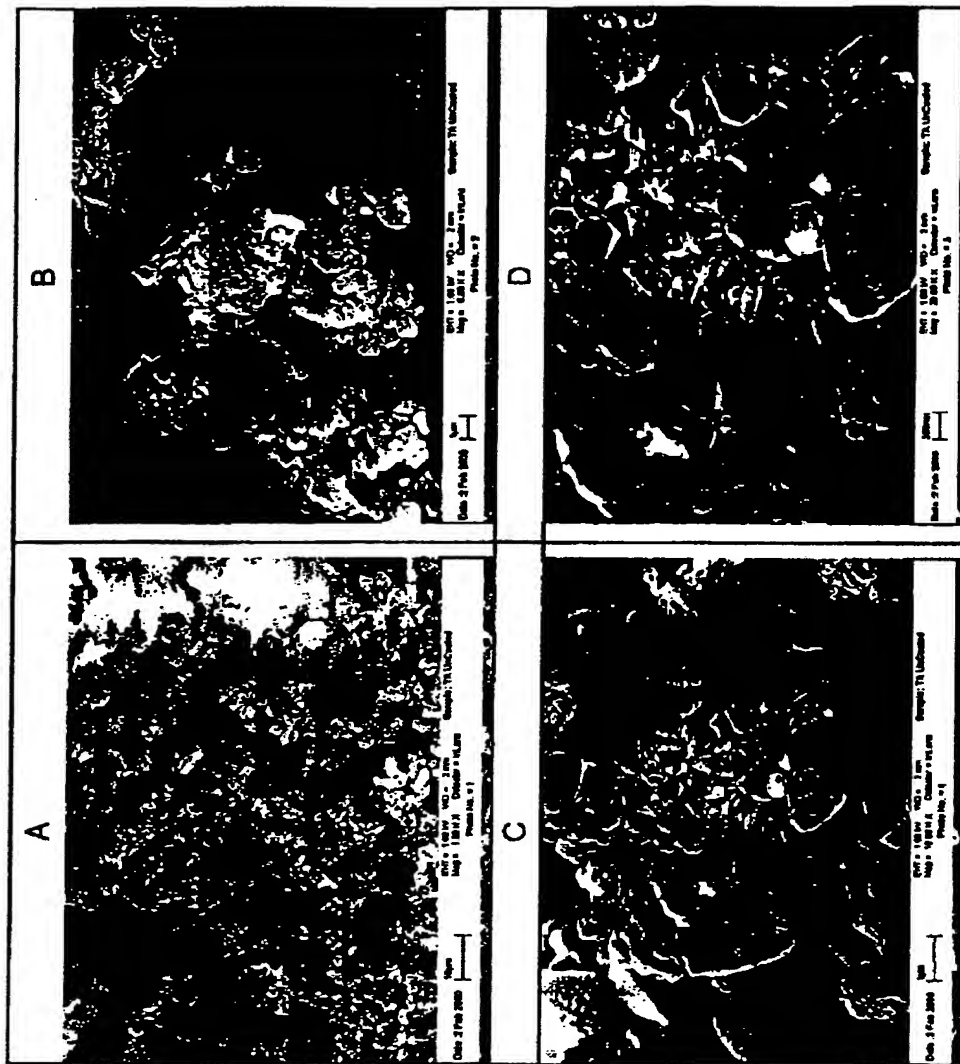


【図7】



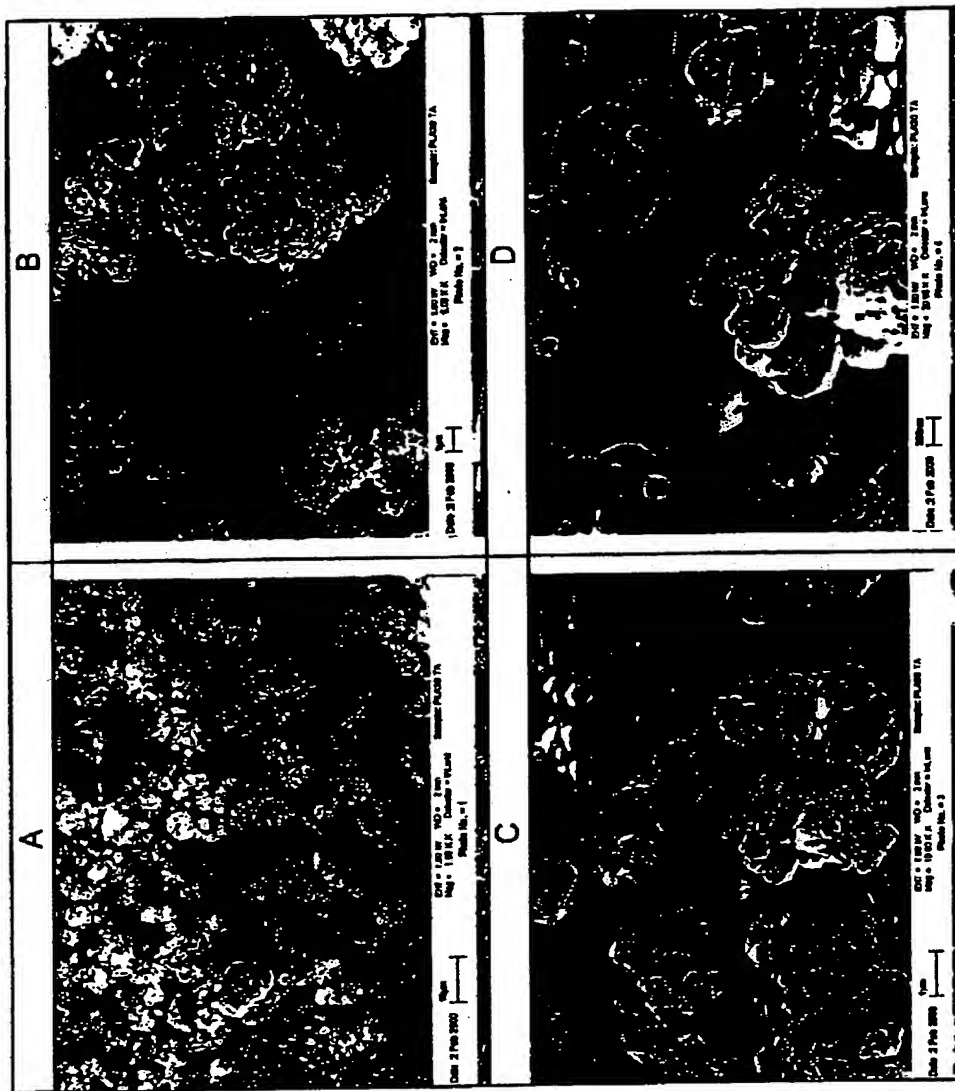
A) 元のPLGA、分子量56,000ダルトン、およびB) 大気圧で200mJで堆積させたPLGA、分子量7,000ダルトン、のゲル透過クロマトグラム

【図8】



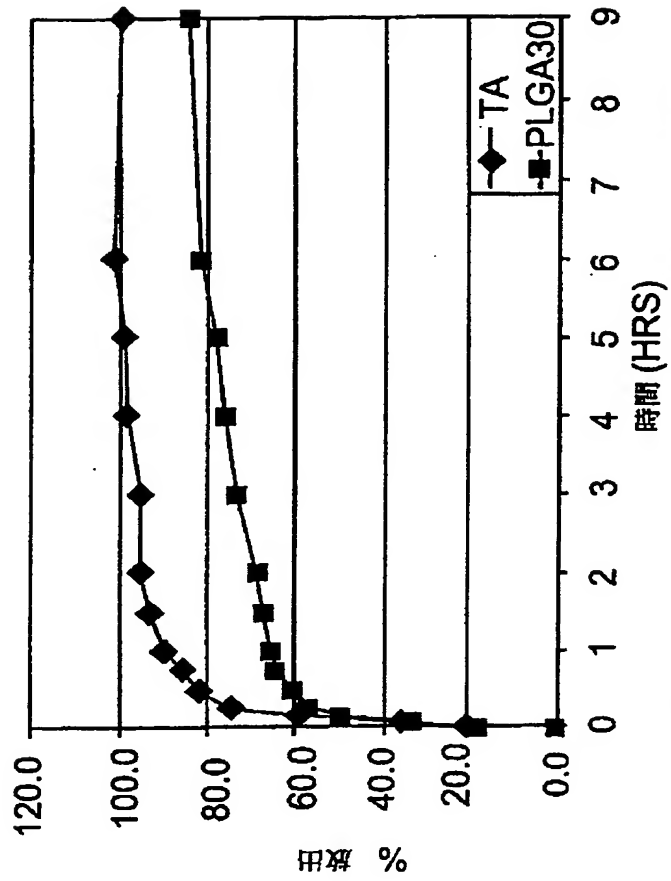
被覆していないTA粉末の、A) 1,000倍、B) 5,000倍、C) 10,000倍、およびD) 20,000倍の倍率におけるSEM顕微鏡写真

【図9】



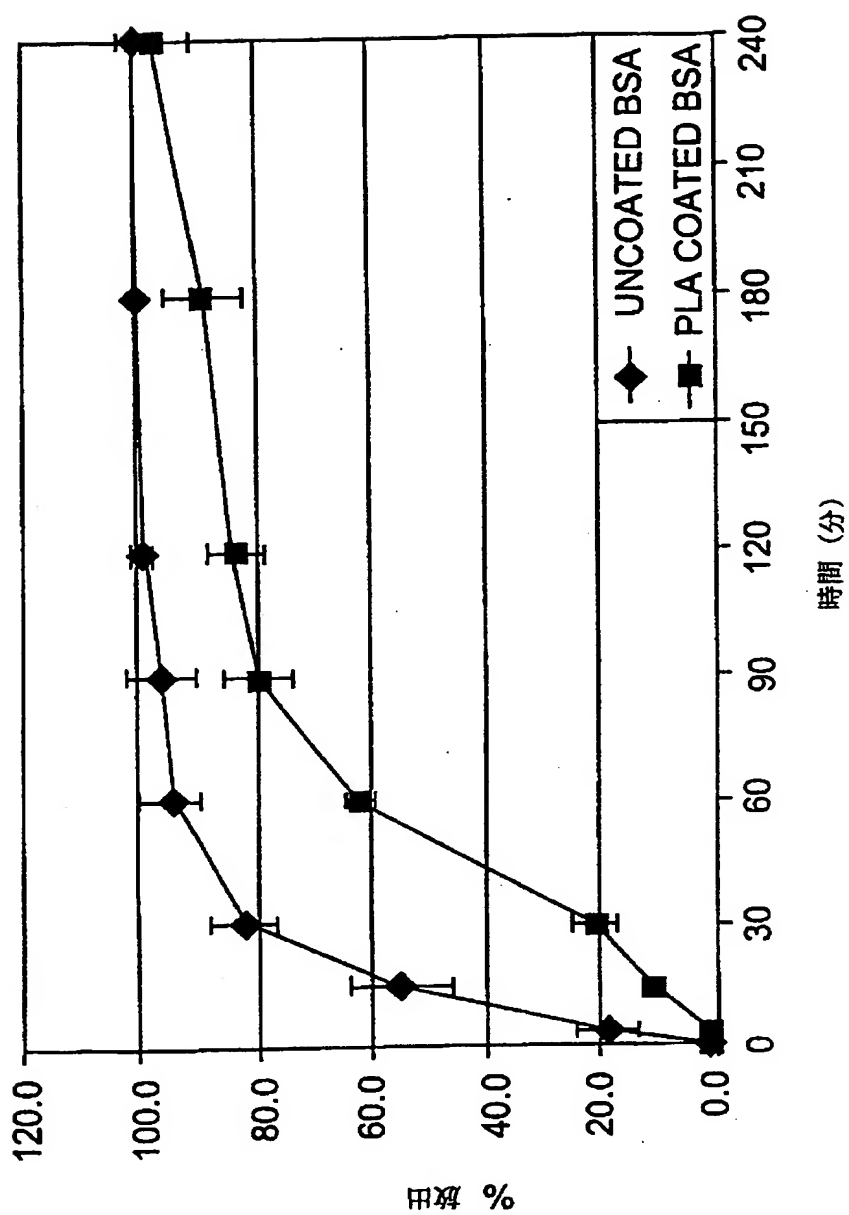
PLGA被覆したTA粉末の、A) 1,000倍、B) 5,000倍、C) 10,000倍、およびD) 20,000倍の倍率におけるSEM顕微鏡写真

【図10】



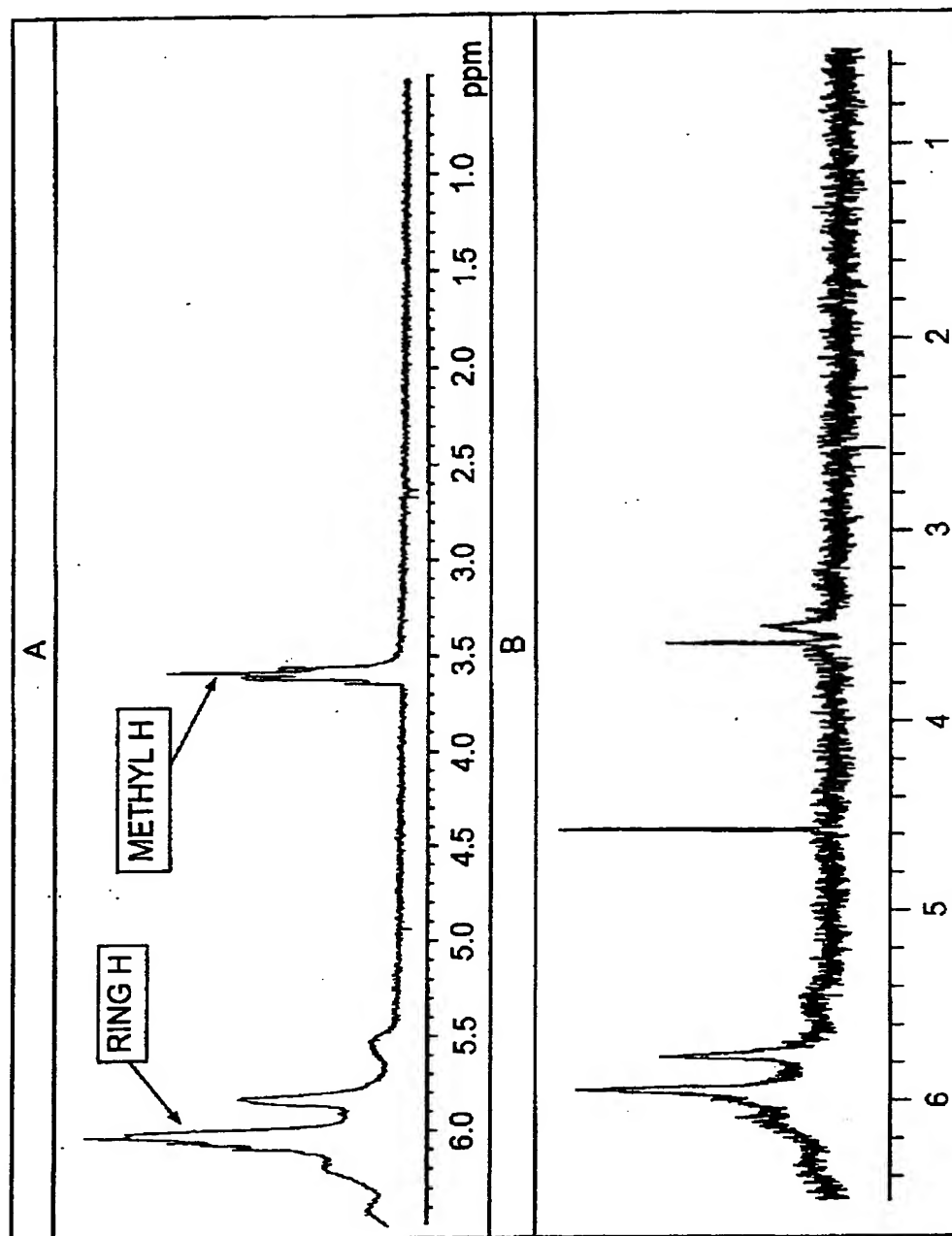
pH7.4 PBS (50 mM, 1% SDS) 中、37℃における被覆していない TA と PLGA 被覆した TA の溶解度 ($n=3$)。プロファイルは、被覆していない TA 粉末を (TA) ◆ として、大気圧で 500 mJ/cm² で 30 分間被覆した後の粉末を (PLGA) ■ として示す。

【図11】

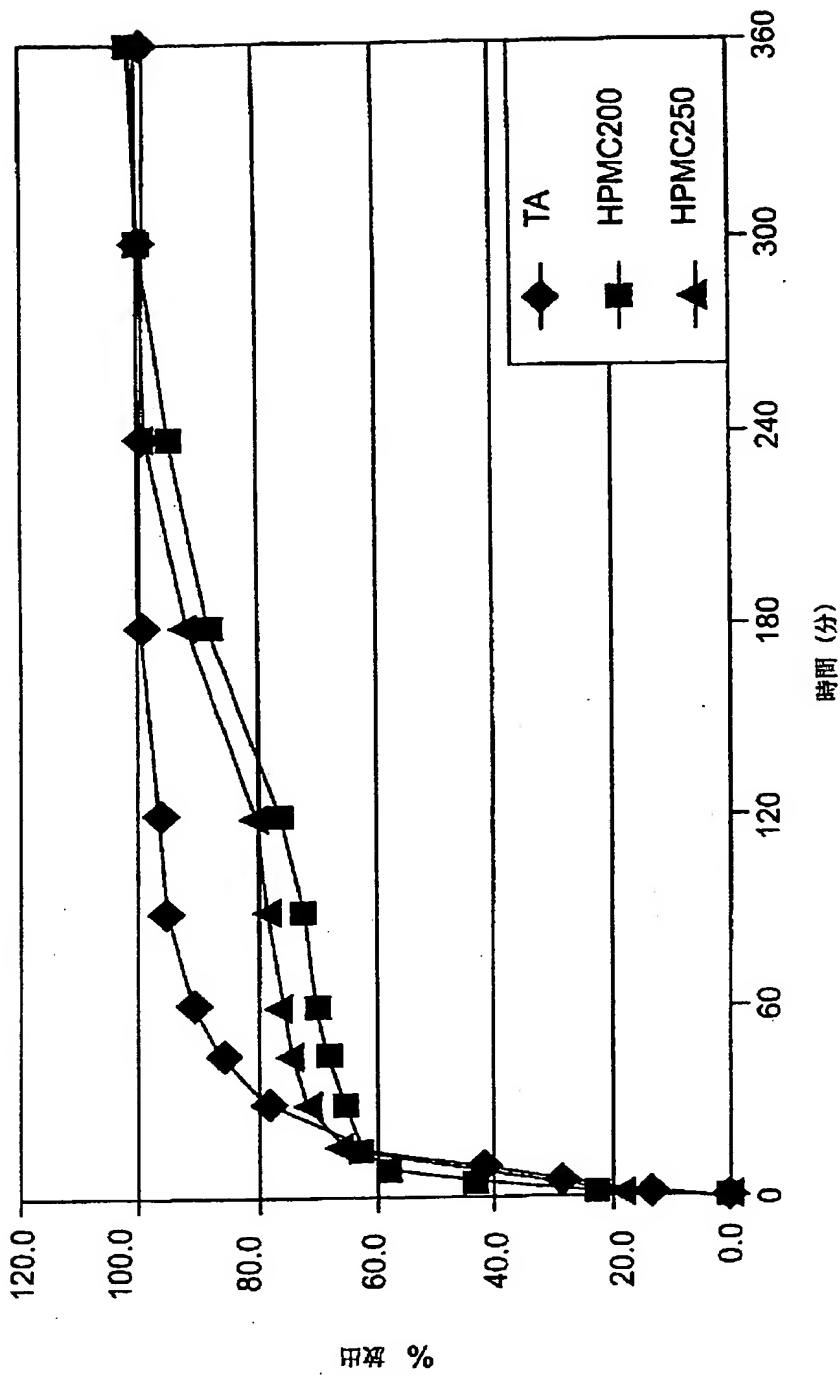


PLGA被覆したBSA■と被覆していないBSA◆の放出プロファイル

【図12】

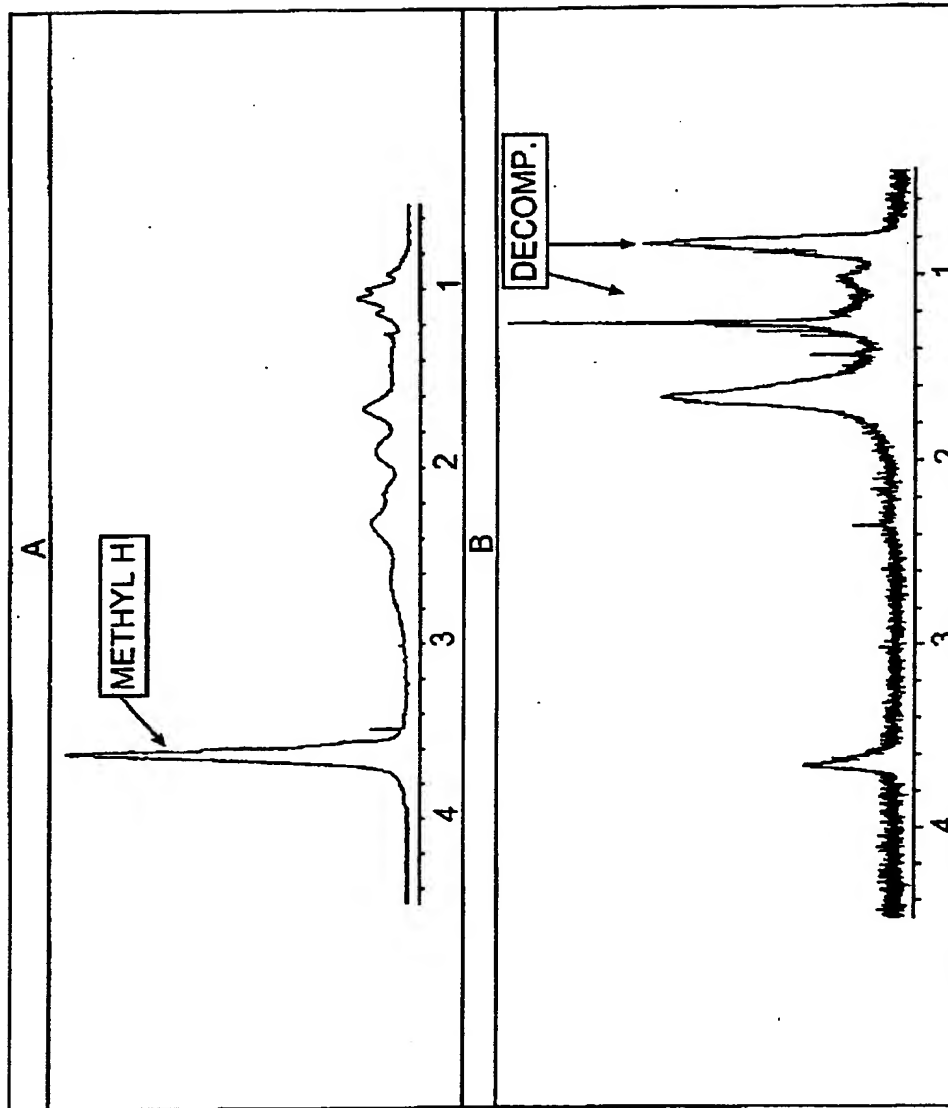
A) 元のHPMC、B) 大気圧近く (10トル) で、200mJ で堆積させたHPMC、の ^1H -NMRスペクトル

【図13】



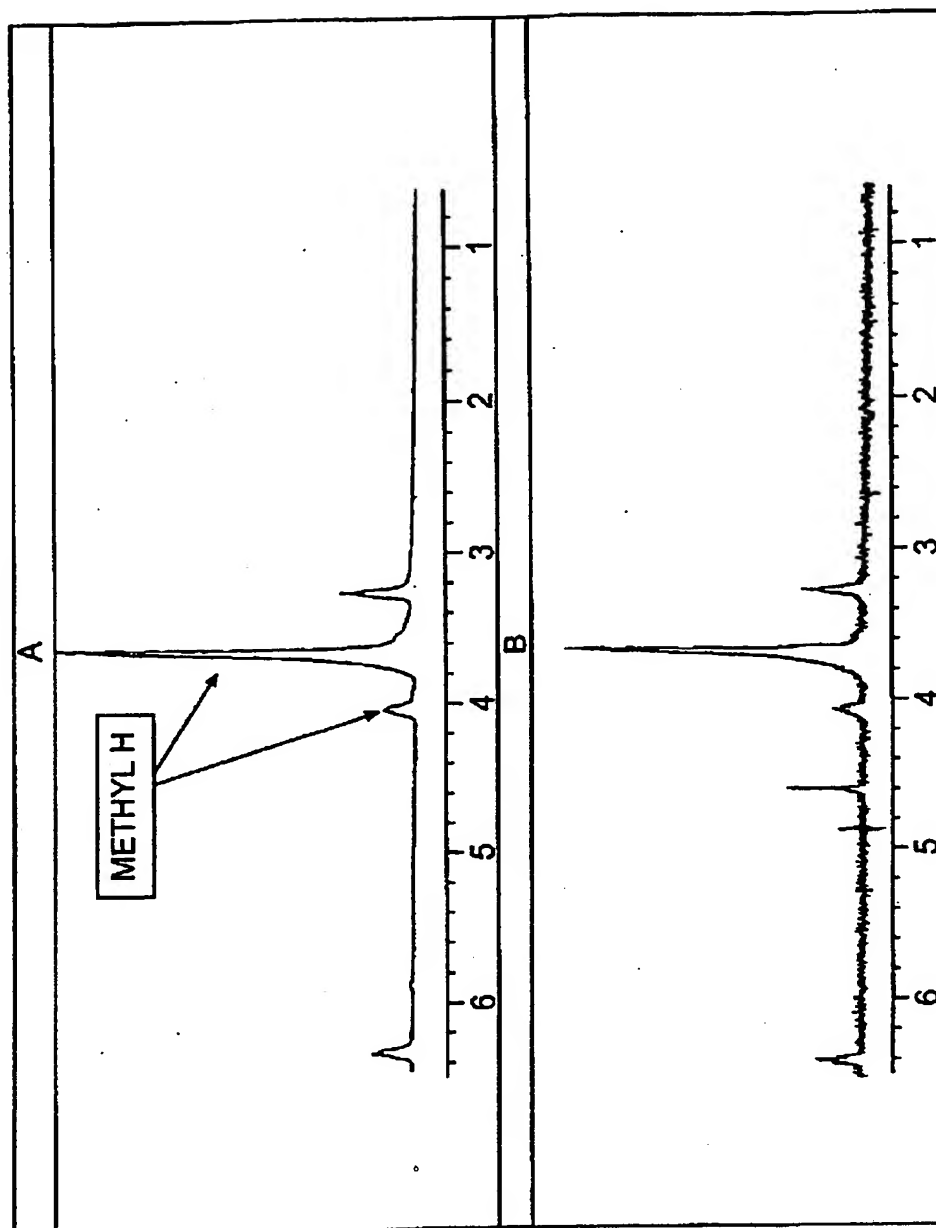
pH7, 4PBS (50mM, 1%SDS) 中、37℃における被覆していない
 TAとHPMC被覆したTAの溶解度を示す ($n=3$)。プロファイルは、被覆していな
 いTA粉末を (TA) ◆として、500mJ/cm²で10分間被覆した後の粉末を (H
 PMC200) ■、625mJ/cm²で10分間被覆した後の粉末を (HPMC250)
 ▲として示す。

【図14】



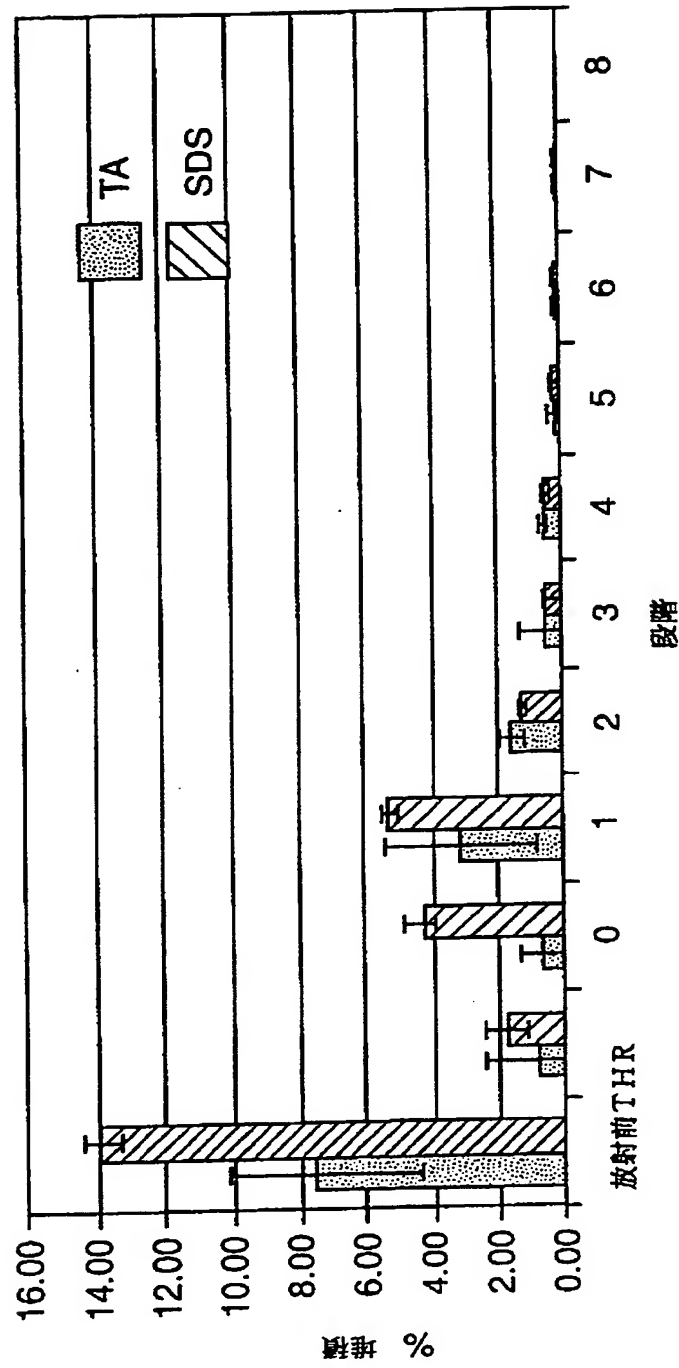
A) 元の Eudragit 4135、B) 大気圧近く (10 トル) で、200 mJ で堆積させた Eudragit、の ^1H -NMR スペクトル

【図15】



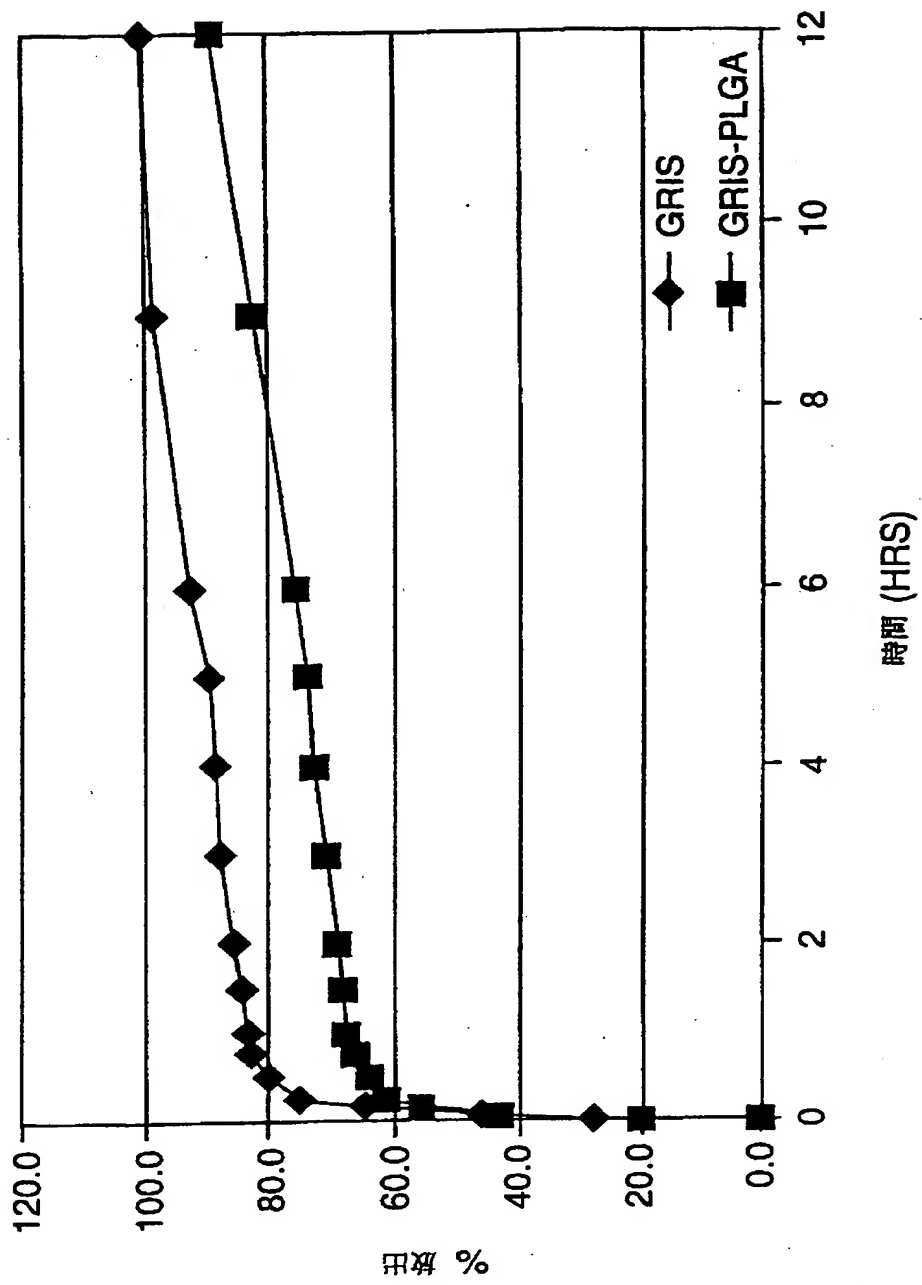
A) 元のSDS、B) 大気圧近く (10トル) で、200mJ で堆積させたSDS、の ^1H -NMRスペクトル

【図16】

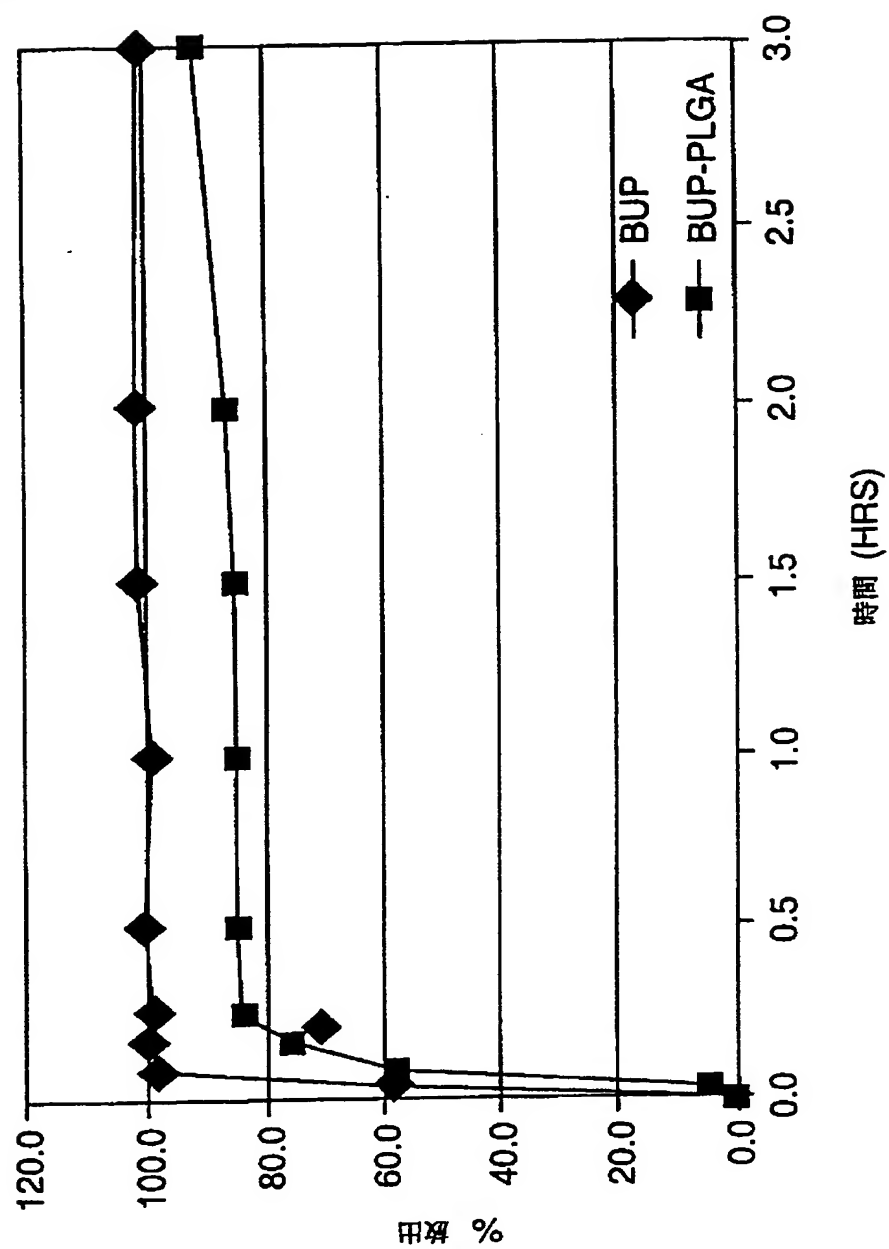


被覆していないTAとSDS被覆したTAに対するAnderson Cascade impaction プロファイル

【図17】



【図18】



【図19】

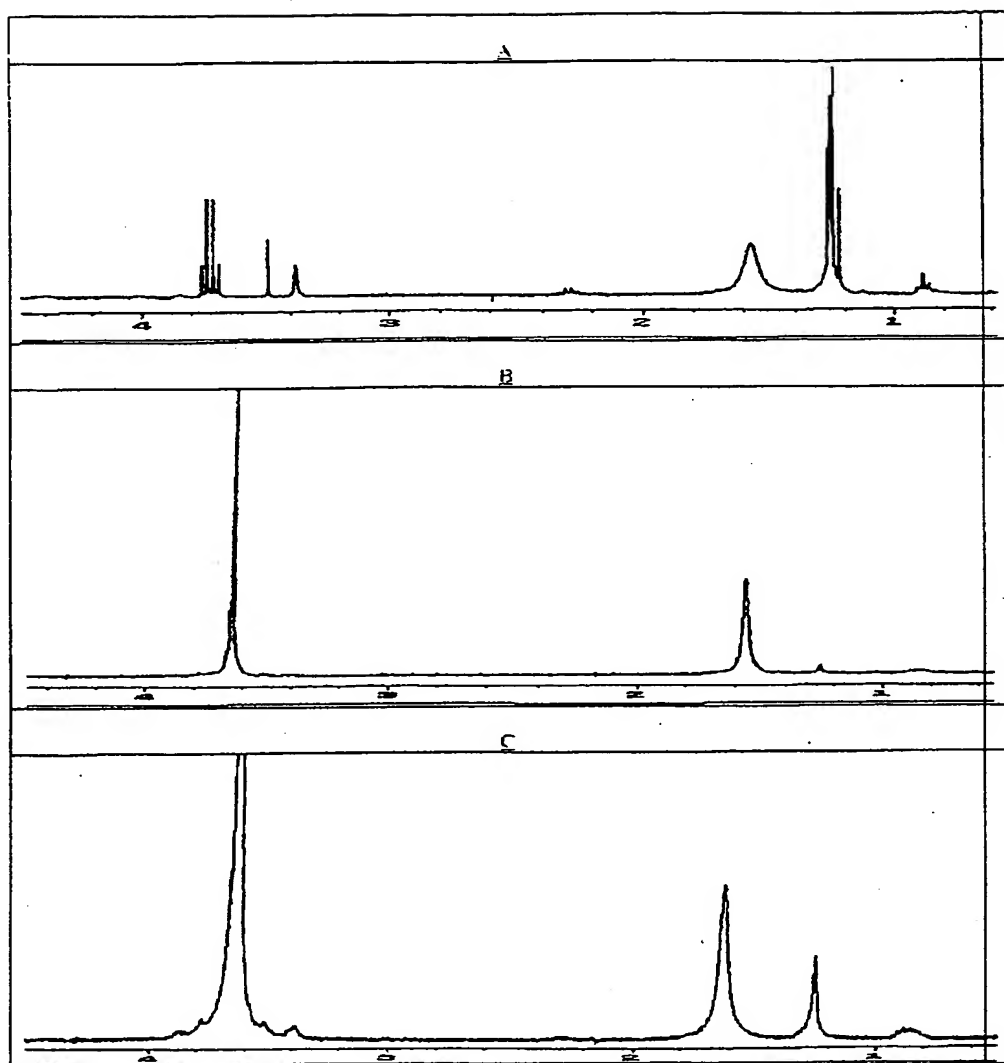


Figure 19

【図20】

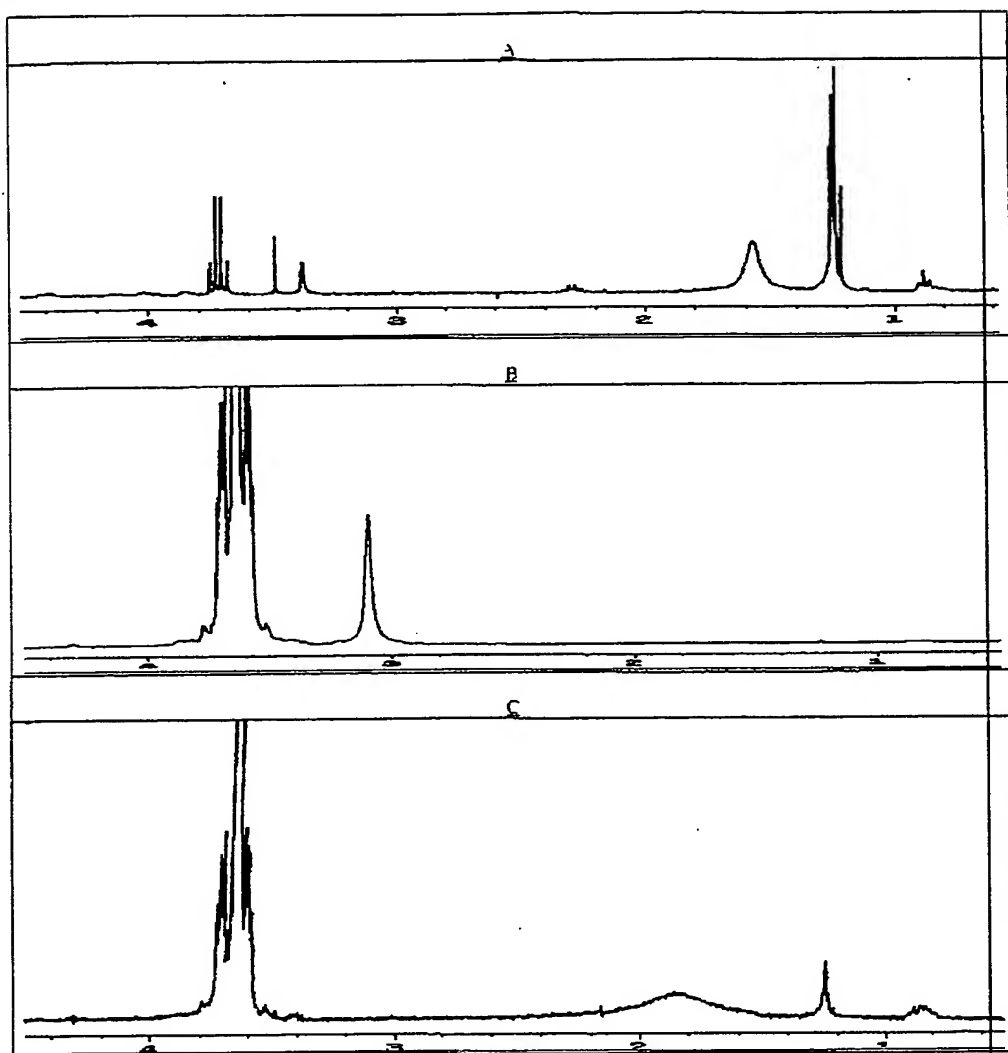


Figure 20

【図21】

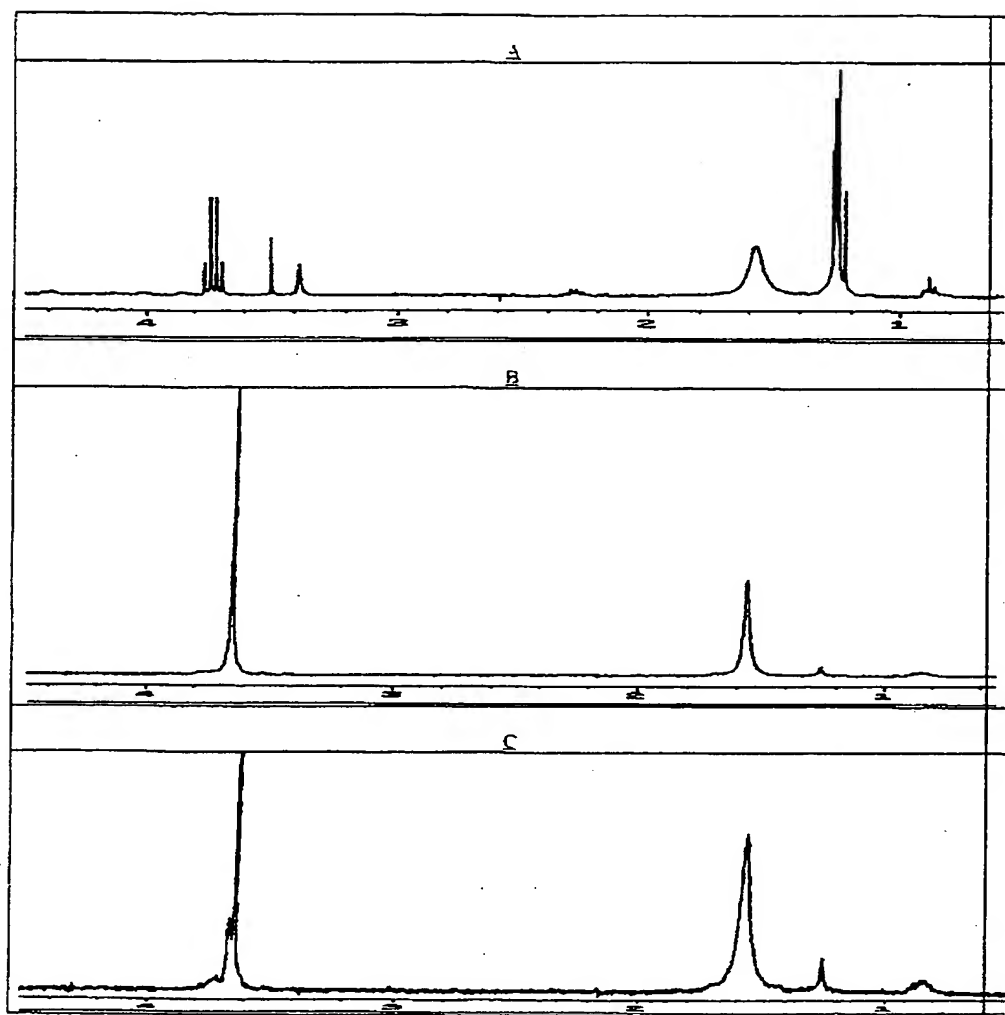


Figure 21

【図22】

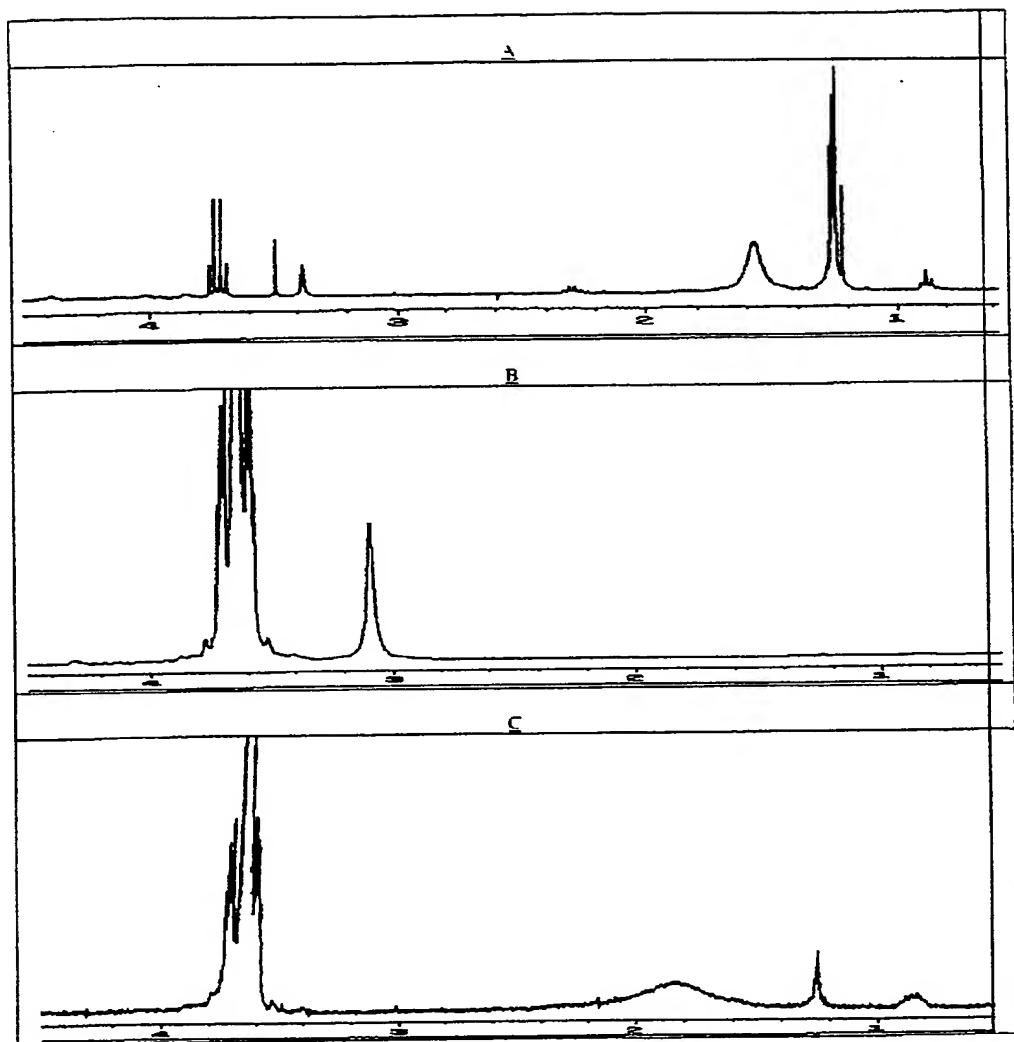


Figure 22

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/50 C23C14/28		Int. l. Application No. PCT/US 00/15547
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C23C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 39 244 A (BASF AG) 26 May 1994 (1994-05-26) page 3, line 3 - line 33 page 3, line 59 - page 4, line 3 page 4, line 21 - line 28 example 1 claims	1,2,4-8, 11,12, 14-21
X	WO 90 02546 A (DODGE RONALD T. CO THE) 22 March 1990 (1990-03-22) page 6, line 12 - page 7, line 2 page 10, line 19 - line 22 page 12, line 21 - line 26; figure 1 page 15, line 5 - line 11 example 1 claims 1-5	1,5,6, 8-12,14, 16-20
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 November 2000		Date of mailing of the international search report 07/11/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 MN Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Epskamp, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/US 00/15547

G. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 28969 A (HOCHHAUS GUENTHER ; SINGH RAJIV K (US); TALTON JAMES D (US); UNIV F) 25 May 2000 (2000-05-25) cited in the application page 2, line 26 - page 3, line 32 example 1 claims 1-32, 47-55	20, 21
P, X	WO 99 47726 A (UNIV FLORIDA) 23 September 1999 (1999-09-23) page 4, line 7 - page 7, line 9 example 1 claims 1-4, 8, 11, 12, 14-19	1, 5-10, 12-16, 18-21

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.

PCT/US 00/15547

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4239244 A	26-05-1994	AT 165735 T	15-05-1998
		CA 2103487 A	22-05-1994
		DE 59308504 D	10-06-1998
		DK 599064 T	07-10-1998
		EP 0599064 A	01-06-1994
		ES 2115705 T	01-07-1998
		JP 6211649 A	02-08-1994
		MX 9307196 A	31-05-1994
		US 5693340 A	02-12-1997
WO 9002546 A	22-03-1990	CA 1337398 A	24-10-1995
		US 5393533 A	28-02-1995
		US 5288504 A	22-02-1994
WO 0028969 A	25-05-2000	AU 2345700 A	05-06-2000
WO 9947726 A	23-09-1999	AU 6472798 A	11-10-1999

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)